

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. F. P. Gall

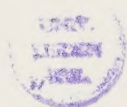
Schnellschnittuntersuchungen bei Hodentumoren und Nierenparenchymkarzinomen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Verena Schubert
aus Würzburg

1907



Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. F. P. Gall

Schnellschnittuntersuchungen bei Hodentumoren und Nierenparenchymkarzinomen

Inaugural - Dissertation

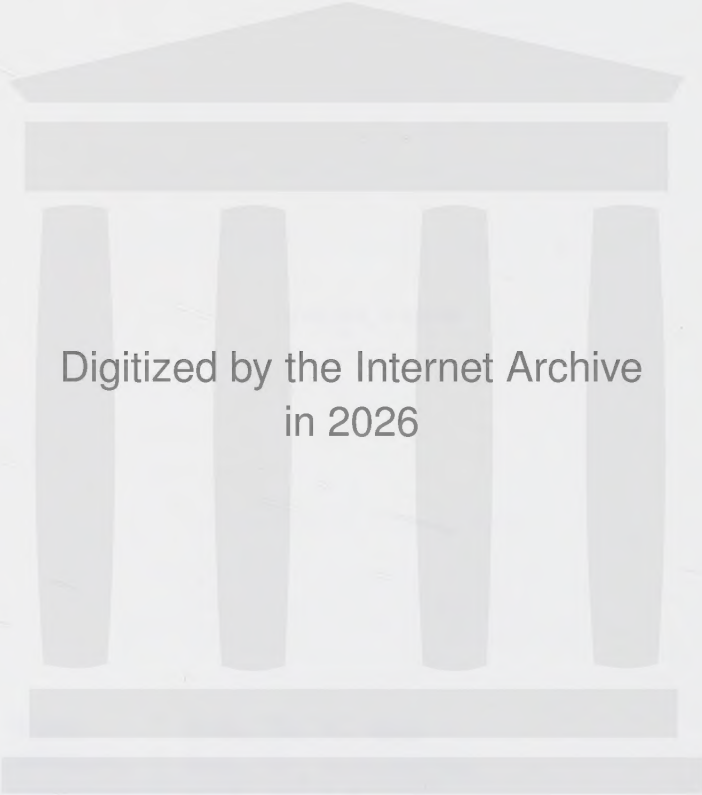
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Verena Schubert
aus Würzburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. P. Hermanek
Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall
Tag der mündlichen Prüfung: 20.02.1984

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546206_0055

Gliederung

1.	Einleitung	1
2.	Auswahl der Patienten	4
2.1.	Hodentumoren	4
2.2.	Nierentumoren	5
3.	Methodik	6
3.1.	Methode der Schnellschnittdiagnostik	6
3.2.	Unterschiede zwischen Schnellschnitt- und Paraffinschnittverfahren	9
3.3.	Methodik der Dokumentation	10
3.4.	Leistungsfähigkeit der Schnellschnittdiagnostik	11
4.	Ergebnisse	13
4.1./4.2.	Hodentumoren	13
4.1.	Primärtumor Hoden	14
4.1.1	Tumortypen, Häufigkeitsverteilung	14
4.1.2.	Ergebnisse der Schnellschnittdiagnostik	15
4.1.2.1.	Allgemeine Ergebnisse	15
4.1.2.2.	Richtige Diagnose im Schnellschnitt	15
4.1.2.3.	Unklare Diagnose im Schnellschnitt	16
4.1.2.4.	Falsche Diagnose im Schnellschnitt	17
4.1.3.	Zuverlässigkeit der Schnellschnittuntersuchung am Hoden-Primärtumor	18
4.2.	Hodentumor/Dissektion	19
4.2.1.	Art und Herkunft des Dissektionsmaterials	19
4.2.2.	Ergebnisse der Schnellschnittdiagnostik	20
4.2.2.1.	Allgemeine Ergebnisse	20
4.2.2.2.	Richtige Diagnosen im Schnellschnitt	22
4.2.2.3.	Unklare Diagnosen im Schnellschnitt	23
4.2.2.4.	Falsche Diagnosen im Schnellschnitt	24
4.2.3.	Zuverlässigkeit der Schnellschnittuntersuchung bei der Hodentumor-Dissektion	25
4.3.-4.5.	Nierentumoren	27
4.3.	Primärtumor Niere	28
4.3.1.	Tumortypen, Häufigkeitsverteilung	28

4.3.2.	Ergebnisse der Schnellschnittdiagnostik	29
4.3.2.1.	Ergebnisse - Übersicht	29
4.3.2.2.	Richtige Diagnose im Schnellschnitt	31
4.3.2.3.	Unklare Diagnose im Schnellschnitt	32
4.3.2.4.	Falsche Diagnose im Schnellschnitt	33
4.3.3.	Zuverlässigkeit der Schnellschnittuntersuchung am Nieren-Primärtumor	34
4.4.	Tumorthromben in Vene und Ureter	36
4.5.	Nierentumor/Lymphknoten u. a. Dissektionsproben	36
4.5.1.	Art des Dissektionsmaterials	36
4.5.2.	Ergebnisse der Schnellschnittdiagnostik	37
4.5.2.1.	Ergebnisse - Übersicht	37
4.5.2.2.	Richtige Diagnosen im Schnellschnitt	38
4.5.2.3.	Unklare Diagnosen im Schnellschnitt	38
4.5.2.4.	Falsche Diagnosen im Schnellschnitt	38
4.5.3.	Zuverlässigkeit der Schnellschnittuntersuchung bei der Nierendissektion	39
5.	Besprechung	40
5.1.	Aufgaben der Schnellschnittuntersuchung	40
5.1.1.	Bedeutung der Schnellschnittuntersuchung bei Hodentumoren	41
5.1.2.	Bedeutung der Schnellschnittuntersuchung bei Nierentumoren	42
5.1.3.	Bedeutung der Schnellschnittuntersuchung bei Lymphdissektionen	44
5.2.	Leistungsfähigkeit der Schnellschnittdiagnostik	52
5.2.1.	Technische Sensitivität (Sensibilität)	56
5.2.2.	Diagnostische Spezifität	57
5.2.3.	Technische Spezifität	58
5.2.4.	Diagnostische Sensitivität	58
5.2.5.	Zusammenfassende Wertung	59
6.	Zusammenfassung	60
7.	Literaturverzeichnis	62

1. Einleitung

Schon seit dem frühen 19. Jahrhundert kannte man die Methode, nach Gefrieren von Gewebe histologische Schnitte herzustellen.

Die erste intraoperative histologische Untersuchung wurde 1891 von Welch am Johns-Hopkins-Hospital in Baltimore vorgenommen, als er für den berühmten Chirurgen Halsted Mammagewebe untersuchte. Schon wenige Jahre später entwickelte Cullen am gleichen Ort eine Routinemethode mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung. An der Mayo-Klinik erarbeitete Wilson 1905 eine Modifikation dieser Methode mit polychromem Methylenblau für die Routineanwendung, die dann über Jahre nahezu unverändert so beibehalten wurde. An der Mayo-Klinik wurde dabei von Anfang an unfixiertes Gewebe mit dem Gefriermikrotom geschnitten.

Ein großer Fortschritt war die Einführung einer technisch praktikablen Methode der Messertiefkühlung am Gefriermikrotom.

1935 wurde die intraoperative Schnellschnittuntersuchung formell vom American College of Surgeons empfohlen: explorative Operationen sollten nur dann vorgenommen werden, wenn eine entsprechende Therapie unmittelbar nach der Sicherung der Diagnose durch den Pathologen mittels Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden kann (Hellwig, 1935).

Der entscheidende Markstein aber ist das Kryostatmikrotom, das in seinen ersten Typen bereits 1938 in der Histochemie verwendet wurde. Nach verschiedenen technischen Verbesserungen wurde das Kryostatmikrotom für intraoperative Untersuchungen erstmals 1957 in Huston eingesetzt.



In ihrer über 90-jährigen Geschichte hat sich die intraoperative Schnellschnittdiagnostik in den verschiedenen Ländern in sehr unterschiedlichem Maß verbreitet. Im Verhältnis zur USA werden in Deutschland Schnellschnittuntersuchungen an vielen Orten noch relativ selten vorgenommen.

Hier standen und stehen der umfangreichen Anwendung größtenteils die Struktur der pathologischen Institute und die räumlichen Verhältnisse entgegen. Ein weiterer wesentlicher Grund für die vergleichsweise geringe Anwendung liegt in den bis heute kontroversen Meinungen über die Leistungsfähigkeit und den Wert der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung.

Es wurde Kritik geübt an technischen Mängeln der im Schnellschnittverfahren hergestellten Schnitte (Warthin, 1931), ein Einwand, der heute aufgrund der verbesserten Technik nicht mehr gelten kann. Im weiteren hielt man Schnellschnittuntersuchungen oft für überflüssig, weil man den makroskopischen Befund überschätzte (Simpson, 1937). Daß der makroskopische Anschein in vielen Fällen jedoch durch die histologische Untersuchung widerlegt wird, ist inzwischen auch anhand von Zahlen dokumentiert (Hermanek und Bünte, 1972). Vielfach wurde die Gefahr einer Fehlbeurteilung von Schnellschnitten übertrieben gesehen und drastisch formuliert:

Schnellschnittuntersuchungen von Lymphknoten

"...können unter Umständen sehr schwierig sein und die Diagnostik eines Pathologen überfordern..."

"Insbesondere Mikrometastasen in Lymphknoten nach vorausgegangener Lymphographie bei gleichzeitig hohem Differenzierungsgrad sind...schwierig zu beurteilen"

"Irrtumswahrscheinlichkeit... bei der Entscheidung Karzinom in Lymphknoten ja oder nein...etwa 10%"

"...daß die intraoperative Schnellschnittuntersuchung vom Lymphknoten sehr oft selbst an Metastasen von 5 mm und mehr Durchmesser vorbeigehen wird und daher eigentlich keinen Platz hat..."(zitiert nach Hermanek, 1981).

Diese Einwände bzw. Befürchtungen sehen wir als unbegründet an und meinen, daß ein Festhalten daran und die sich daraus ergebende Ablehnung von Schnellschnittuntersuchungen sich für den Patienten vielfach nachteilig auswirken wird. Denn die Schnellschnittuntersuchung stellt heute neben verschiedenen präoperativen Untersuchungsverfahren wie Bestimmung der Tumormarker, Sonographie und Computertomographie ein weiteres wichtiges Instrument dar, um auch bei der Behandlung von Hoden- und Nierentumoren eine "histologie- und stadiengerechte Krebstherapie" (Hermanek u. Gall, 1979) zu verwirklichen.

Die Tumorresektion sollte eine Resektion nach Maß sein, d.h. ein Zuviel und ein Zuwenig vermeiden. Hierbei kommt der Steuerung durch die intraoperative Schnellschnittuntersuchung eine wesentliche Aufgabe zu (Hermanek u. Gall, 1979).

Den Nutzen der Schnellschnittuntersuchung in der Diagnostik und Therapie von Hoden- und Nierentumoren aufzuzeigen und insbesondere die Leistungsfähigkeit dieser Methode darzulegen, ist das Ziel dieser Arbeit.

2. Auswahl der Patienten

2.1. Hodentumoren:

In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten, die in der Urologischen Universitätsklinik Erlangen vom 8.5.1969 (Gründung der Abteilung für Klinische Pathologie) bis 31.12.1980 wegen eines Hodentumors operativ behandelt wurden, sofern sie folgende Bedingungen erfüllten:

1. Der Primärtumor war in eine der folgenden morphologischen Gruppen einzuordnen:
 - Seminome
 - Nicht-seminomatöse Germinalzell-Tumoren
 - Leydigzelltumoren
 - maligne Lymphome
 - Adenomatoidtumoren
 - paratestikuläre Sarkome
 - Epidermoidzysten
2. Der Primärtumor wurde im Schnellschnittverfahren untersucht und / oder
3. Es wurde bei einem Patienten mit malignem Hodentumor eine Laparatomie mit systematischer Lymphknoten-Dissektion und intraoperativer Schnellschnittuntersuchung durchgeführt.

Ebenfalls aufgenommen wurden Patienten mit Probelaparatomien und Schnellschnittuntersuchungen im Rahmen von inguinalen Dissektionen und Exzisionen regionaler und juxtaregionaler (retroperitonealer, mediastinaler und supraclaviculärer) Lymphknoten.

In der Statistik der Lymphchirurgie wurden auch solche Patienten aufgeführt, bei denen der Primärtumor auswärts operiert worden war und die nur zu Dissektion in die Urologische Universitätsklinik Erlangen gekommen waren,

ebenso Patienten mit Rezidiv-Operationen an Hoden oder Lymphknoten.

Sowohl bei den Nieren- als auch bei den Hodentumorpacienten wurden nur solche Befunde ausgewertet, deren Schnellschnitt- als auch Paraffinschnittdiagnose in der Abteilung für Klinische Pathologie der Chirurgischen Universitätsklinik gestellt wurde.

2.2. Nierentumoren:

Zu den hier erfaßten Nierentumorpacienten zählen alle Patienten, die in der Zeit vom 8.5.1969 bis 31.12.1980 in der Urologischen Universitätsklinik Erlangen operiert wurden und die folgende Kriterien erfüllten:

1. bei dem Primärtumor handelte es sich um einen malignen Nierenparenchytmumor,
2. der Primärtumor wurde im Schnellschnittverfahren untersucht und / oder
3. es wurde eine Laparatomie mit systematischer Lymphknoten-Dissektion und intraoperativer Schnellschnittuntersuchung durchgeführt.

Nicht aufgenommen wurden Probeeingriffe ohne Operation des Nierenparenchytmors, Rezidivoperationen nach auswärtiger Primäroperation, Fälle von Konsiliarbegutachtungen, Nephroblastome und andere Nierentumoren.

3. Methodik

3.1. Methode der Schnellschnittdiagnostik

Um Körpergewebe mikroskopisch begutachten zu können, muß man es zuerst verschiedenen Verfahren unterziehen, man muß es härten, sehr dünn schneiden und färben. Dafür gibt es verschiedene Techniken, die qualitativ unterschiedliche Ergebnisse liefern und mehr oder weniger Zeit beanspruchen. In der Zeitdauer, kaum aber in der Qualität der Ergebnisse unterscheiden sich wesentlich der Paraffinschnitt, den man zu den Langsamverfahren zählt, und der sogenannte Schnellschnitt. Beide Methoden werden an der Abteilung für Klinische Pathologie an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen angewandt.

Während die Dauer zur Erstellung eines Paraffinschnittes in der Regel 18 - 24 Stunden beträgt, ermöglicht der Schnellschnitt die intraoperative Untersuchung von Gewebe in weniger als 5 Minuten. Die wesentlichen Unterschiede zwischen Paraffinschnitt und Schnellschnitt bestehen in der Methode des Härtens - hier: Einbettung in Paraffin, dort: Gefrieren mit Kohlensäure - und der Methode des Färbens - hier: haltbare, dort: nicht haltbare Färbung-, wodurch der Zeitgewinn erzielt wird. Die Fixierung entfällt beim Schnellschnitt.

Die Materialauswahl für den Schnellschnitt nimmt der Untersucher selbst vor. Ein histologisch zu untersuchender Gewebsblock soll maximal 5-6 mm dick sein, maximale Länge: 15-20 mm, maximale Breite: ca. 10 mm. Kleinere Präparate bis 4 mm Dicke, z.B. Lymphknoten oder Biopsien, kann man ohne vorheriges Zuschneiden frieren.

Angewandte Herstellung eines Schnellschnittpräparates :

1. Härtung: Das nicht vorfixierte native Material wird auf einem metallenen Objekthalter außerhalb des Schneidegerätes gefroren. Dazu dient ein Schnellfriergerät mit Kohlensäureflaschen im Zwei-Weg-System.
2. Schneiden: Das gehärtete Gewebe wird mit dem Objektträger in einem Schneideapparat, dem Kryostatmikrotom, eingespannt, in dem Objekt, Messer und umgebende Luft gekühlt sind. Es handelt sich dabei um ein geschlossenes System mit einer Temperatur von minus 20°C bis minus 30°C. Das Gewebe muß zumeist angeschnitten werden, bis der Großteil des Präparates in den Schnitten erfaßt ist. Die Schnitte werden dann in einer Dicke zwischen 6 und 8 µm angefertigt. Diese Dicke läßt sich bei jedem Gewebe, abgesehen von kalkhaltigem Material erreichen. Lymphknoten werden von der Breitseite angeschnitten, die beurteilten Schnitte stammen von der Grenze zwischen oberem und mittlerem Drittel.
3. Färbung: Wir verwenden eine nicht haltbare Färbung mit polychromem Methylenblau. Der Objektträger mit dem Schnitt wird in einer Standkuvette 1 bis 2 Sekunden in 1%-iger Methylenblaulösung gefärbt, dann in Leitungswasser gespült bis grobe Farbwolken abgegangen sind, in 5%-ige Traubenzuckerlösung eingetaucht, sofort mit einem Deckglas bedeckt und mikroskopiert.

Nach der Mitteilung des Schnellschnittbefundes an den Operateur wird von dem inzwischen im Kryostat verbliebenen Objekt ein weiterer unmittelbar nachfolgender zweiter Schnitt angefertigt, auf einen Objektträger aufgenommen und dann eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung angeschlossen.

Der Objekthalter mit dem gefrorenen restlichen Gewebe wird aus dem Kryostaten entfernt, abgetaut, mit Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Das verbliebene nicht gefrorene Restmaterial wird ebenfalls fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Paraffinpräparate dienen der Kontrolle des Schnellschnittes, der weiteren Untersuchung und Dokumentation.

Für den geringen Zeitaufwand dieser Schnellschnitt-Begutachtung spielen u.a. die günstigen äußeren Bedingungen eine bedeutende Rolle.

Der Transport der Gewebeproben von den Operationssälen in das histologische Labor erfolgt durch Botengänger. In der Erlanger Chirurgischen Universitätsklinik sind die Abteilung für Klinische Pathologie und die Operationssäle im gleichen Gebäude gelegen und nur 50-90m voneinander entfernt, wobei eine Etage zu überwinden ist. Bei normalem Tempo dauert der Transport $3/4$ bis $1\ 1/4$ Minuten.

Die Mitteilung der Schnellschnittdiagnose an den Operateur erfolgt über Gegensprechanlage, wodurch keine Zeit verloren wird. Insgesamt dauert die Schnellschnittuntersuchung in der Erlanger Chirurgischen Universitätsklinik so vom Eintreffen des Gewebes im Labor, mit Härten, Schneiden, Färben und mikroskopischer Begutachtung bis zur Diagnosemitteilung durchschnittlich $2\ 1/2$ Minuten (Hermanek u. Bünte, 1972).

3.2. Unterschiede zwischen Schnellschnitt- und Paraffinschnittverfahren

Die Unterschiede zwischen Schnellschnitt und Paraffinschnitt, die für einen mit der Schnellschnittmethode nicht Vertrauten Schwierigkeiten in sich bergen, beziehen sich auf drei wesentliche Gründe:

1. die unterschiedliche Güte der Schnitte,
2. die verschiedene Gewebsbehandlung bei beiden Verfahren, dadurch unterschiedliche Artefakt-Bildungen,
3. die vielfach abweichende Färbung.

Das erste dieser Probleme kann bei Verwendung eines Kryostatmikrotomen praktisch als gelöst gelten. Damit läßt sich die gleiche Dicke der Schnitte von 8 μ m wie bei Paraffinschnitten erreichen, so daß auch die zytologische Beurteilung möglich ist. Auch der Zusammenhang der Schnitte bleibt ohne Schwierigkeiten erhalten.

Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen Paraffinschnitt und Schnellschnitt liegt in der unterschiedlichen Artefakt-Bildung, die auf der verschiedenen Gewebsbehandlung beruht. Beim Schnellschnitt wird die Gewebestruktur und die Zellgröße durch Gefrieren und Auftauen kaum verändert. Das Gewebe im Paraffinschnitt wird jedoch durch Fixation, Entwässerung, Entspriten und Paraffindurchtränkung viel stärker verändert, vor allem schrumpft es dabei. Der Kern- und Zelldurchmesser nehmen ca. um ein Drittel ab, Lumina von Kapillaren u.a. im Gewebe vorhandene Hohlräume werden wesentlich weiter, es bilden sich Spalten zwischen Epithel und Stroma. Fettige Substanzen bleiben im Schnellschnitt erhalten, während sie bei Paraffinbehandlung herausgelöst werden und Vakuolen bilden. Auch das Protoplasma erscheint anders.

Bei der Anfärbung der Schnellschnitte mit Methylenblau ergeben sich vielfach von der Hämatoxylin-Eosin-Färbung verschiedene Bilder (Hermanek u. Bünte, 1972).

3.3. Methodik der Dokumentation

Für jeden Patienten wurde eine Karteikarte angelegt, auf der Archivnummer, Name, Vorname, Operationsdatum, Geburtsdatum, Histologienummern, untersuchtes Material mit Lokalisation der Entnahmestelle, Schnellschnitt- und Paraffinschnittbefund verzeichnet wurden. Diese Karteikarten bildeten die Grundlage für die statistische Auswertung. (Abb. 1)

Laufende Nummer	Name, Vorname		OP-Datum	Archivnummer	
				Geburtsdatum	
Histo-Nr.	Material		Schnellschn.	Paraffinschn.	

Abb. 1: Karteikarte für die Dokumentation

3.4. Leistungsfähigkeit der Schnellschnittdiagnostik- Modus der Beurteilung

Um die klinische Relevanz der Schnellschnittdiagnostik, ihre Leistungsfähigkeit im Erkennen von malignen Tumoren bzw. Tumorfreiheit, kurz und prägnant auszudrücken, hat man folgende Parameter eingeführt:

Tab. 1

<u>Parameter:</u>	<u>Definition/Berechnung:</u>
Diagnostische Sensitivität ¹⁾ (positive predictive value) ²⁾	Wie oft ist ein Schnellschnittbefund "maligner Tumor" bzw. "Metastase" tatsächlich richtig? $\frac{\text{richtig pos.}}{\text{richtig pos.} + \text{falsch pos.}}$
Technische Sensitivität ¹⁾ (Sensibilität, Sensitivität)	Wie oft wird ein maligner Tumor bzw. eine Metastase schon im Schnellschnitt erkannt? $\frac{\text{richtig pos.}}{\text{richtig pos.} + \text{falsch neg.} + \text{unklar}}$
Diagnostische Spezifität ¹⁾ (negative predictive value) ²⁾	Wie oft ist ein Schnellschnittbefund "tumorfrei" tatsächlich richtig? $\frac{\text{richtig neg.}}{\text{richtig neg.} + \text{falsch neg.}}$
Technische Spezifität ¹⁾ (Spezifität)	Wie oft lautet bei tatsächlicher Tumorfreiheit der Schnellschnittbefund "tumorfrei"? $\frac{\text{richtig neg.}}{\text{richtig neg.} + \text{falsch pos.} + \text{unklar}}$

¹⁾ Werner et al. 1973

²⁾ Vecchio 1966

Als richtige Befunde gelten solche, bei denen die Schnellschnitt- mit der Paraffinschnittdiagnose übereinstimmt. Die Paraffinschnittdiagnose wird dabei als richtig vorausgesetzt. Richtig positiv ist ein Schnellschnittbefund dann, wenn im Schnellschnitt ein maligner Tumor (primär oder metastatisch) diagnostiziert wird, der sich im Paraffinschnitt bestätigt. Richtig negativ heißt, sowohl Schnellschnitt als auch Paraffinschnitt ergeben die Diagnose "tumorfrei".

"Unklar" ist die Beurteilung eines Schnellschnittes zu nennen, wenn aus ihr nicht mit Sicherheit hervorgeht, ob es sich um einen malignen Tumor handelt oder nicht. Dazu wären Formulierungen zu zählen wie "mit größter Wahrscheinlichkeit maligner Tumor" oder "seminom-ähnlich".

Ein falscher Schnellschnittbefund weist einen Tumor als "Entzündung", "Nekrose" oder "tumorfrees Gewebe" aus. Er ist dann falsch negativ zu nennen. Bei einer falsch positiven Diagnose würde ein in Wirklichkeit tumorfreies Gewebe im Schnellschnitt als maligner Tumor bezeichnet.

4. Ergebnisse

4.1./4.2. Hodentumoren

Übersicht über alle Patienten des Untersuchungszeitraumes an der Urologischen Universitätsklinik Erlangen

Bei 162 (65%) von 250 wegen Hodentumors operierten Patienten wurde eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt.

Bei 70 Patienten (28%) wurde der Primärtumor auf diese Weise untersucht, bei 130 Patienten (52%) bei der Lymphknoten-Dissektion gewonnenes Material. 38 Patienten (15%) hatten Schnellschnittuntersuchungen sowohl vom Primärtumor als auch von Dissektionspräparaten.

Tab. 2

Schnellschnittuntersuchung bei Hodentumoren - Übersicht		
Hodentumorpatienten insgesamt	250	100%
Schnellschnittuntersuchungen:		
- insgesamt	162	66%
-- nur am Primärtumor	32	13%
-- am Primärtumor und bei der Dissektion	38	15%
-- nur bei der Dissektion	92	37%
kein Schnellschnitt:	88	35%

4.1. Primärtumor Hoden

4.1.1. Tumortypen, Häufigkeitsverteilung

Die im Schnellschnitt untersuchten Hodentumoren zeigten folgende Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Tumortypen:

Tab. 3

Untersuchungsgut Primärtumoren Histologische Klassifikation (Gruppeneinteilung nach Dixon und Moore, 1952)	
23	Seminome
34	Nicht-Seminome, (davon:)
13	Gruppe II (Embryonalkarzinome + Seminom)
2	Gruppe III (Teratom + Seminom)
18	Gruppe IV (Teratom + Embryonalkarzinom + Choriokarzinom + Seminom bzw. Teratom + Choriokarzinom + Seminom)
1	Gruppe V (Choriokarzinom + Embryonalkarzinom + Seminom)
1	malignes Lymphom
2	paratestikuläre Sarkome
5	Leydigzelltumoren
3	Adenomatoidtumoren
2	Epidermoidzysten
70	Tumoren insgesamt

4.1.2. Ergebnisse der Schnellschnittdiagnostik

4.1.2.1. Allgemeine Ergebnisse

Insgesamt ergab sich bei der Beurteilung der Primärtumoren am Hoden folgendes Bild:

Tab. 4

Schnellschnittbefunde am Hoden-Primärtumor	
im Schnellschnitt untersuchte Tumoren: 70 Biopsie- und Semikastrationspräparate: 79	
Diagnose	
richtig	65 Tumoren (93%) - in 1. Biopsie bei 56 Tumoren (80%) - in 2. Biopsie bei 9 Tumoren (13%)
unklar	4 Tumoren (6%) 1 Tumor (1%) } jeweils nur 1 Biopsie durchgeführt
falsch	
negativ	

4.1.2.2. Richtige Diagnose im Schnellschnitt

Die richtige Diagnose wurde bei 65 Tumoren (93%) im Schnellschnittverfahren gestellt, bei 56 (80%) davon schon anhand der ersten Biopsie. In 9 Fällen wurde eine Wiederholungsbiopsie nötig, weil

- in der ersten Gewebprobe entweder kein Tumorgewebe getroffen worden war (ungünstige Biopsieentnahme, 5x),
- die Probe zu wenig Material enthielt, um eine zuverlässige Beurteilung zu erlauben (1x),
- oder weil der erste Befund für falsch erachtet wurde (3x).

Tab. 5

Hodentumoren mit richtiger Diagnose an 2. Biopsie	
Schnellschnittbefund 1. Biopsie:	endgültige Diagnose:
<u>richtig negativ</u>	Leydigzelltumor (2)
"tumorfrei"	Seminom (1)
(ungünstige Biopsieentnahme)	Teratom (1)
	Sarkom d. Septum intertesticulare (1)
<u>unklar</u>	
"nicht zu beurteilendes Material"	Teratokarzinom (1)
<u>falsch negativ</u>	
"Entzündung"	Seminom (1)
	Juveniles Rhabdomyosarkom d. Ductus deferens (1)
"Nekrose"	Seminom (1)

4.1.2.3. Unklare Diagnose im Schnellschnitt

Bei 4 Patienten wurde die einzige durchgeführte Probeexzision unklar befundet, jedoch angesichts des makroskopischen Bildes des Operationssitus von einer zweiten Biopsie abgesehen und die Semikastration ohne vorherige histologische Bestätigung vorgenommen. In den unklaren Befunden wurde die Diagnose zwar genannt, jedoch ihre Aussagekraft relativiert. Tatsächlich handelte es sich hier um zwei Seminome, ein Embryonalzellkarzinom und eine Epidermoidzyste.

4.1.2.4. Falsche Diagnose im Schnellschnitt

Bei einem Patienten, einem 6-jährigen Kind, wurde ein 10mm messendes knotiges Gebilde aus dem Foden zunächst lokal exzidiert. Der Schnellschnittbefund lautete Epidermoidzyste. Daraufhin wurde die Operation beendet. Bei der Aufarbeitung in Paraffinschnitten zeigte sich zusätzlich zu der von Plattenepithel ausgekleideten Zyste an umschriebener Stelle eine drüsige Bildung mit Zylinderepithel, so daß definitiv die Diagnose eines reifen Teratoms (mit vorwiegend epidermoider Differenzierung) gestellt werden mußte. Da die Veränderung nicht sicher im Gesunden entfernt war, wurde in einer zweiten Sitzung nach einigen Tagen die Semikastration vorgenommen.

4.1.3. Zuverlässigkeit der Schnellschnittuntersuchung am Hoden-Primärtumor

Bei der Untersuchung des Hodens im Schnellschnitt interessiert den Operateur vor allem die Frage:
Mit welcher Sicherheit kann ich mich auf die Schnellschnittdiagnose "Tumor" verlassen?
und:

Mit welcher Sicherheit wird ein vorliegender Tumor im Schnellschnitt erkannt?

Über die erste Frage gibt die Diagnostische Sensitivität Aufschluß, über die zweite die Technische Sensitivität.

Die Auswertung unseres Untersuchungsgutes ergab, daß der Befund "Tumor" in allen Fällen richtig war:

$$\text{Diagnostische Sensitivität: } \frac{\text{richtig pos.}}{\text{richtig pos.} + \text{falsch pos.}} =$$
$$\frac{65}{65+0} = \boxed{100\%}$$

Wenn ein Tumor vorlag, wurde er bei 93% der Untersuchungsproben schon im Schnellschnitt erkannt:

$$\text{Technische Sensitivität: } \frac{\text{richtig pos.}}{\text{richtig pos.} + \text{falsch neg.} + \text{unklar}} =$$
$$\frac{65}{65+1+4} = \boxed{93\%}$$

Diagnostische und Technische Spezifität stehen in diesem Zusammenhang (Diagnose von Tumoren) außer Diskussion.

4.2. Hodentumor/Dissektion

4.2.1. Art und Herkunft des Dissektionsmaterials

129 Patienten mit malignen Hodentumoren und einem Patienten mit potentiell malignem Tumor (Leydigzell-tumor) wurden im Zeitraum unserer Studie an der Urologischen Universitätsklinik Erlangen Lymphknoten und andere Gewebeproben entnommen und im Schnellschnittverfahren auf metastatische Absiedlungen untersucht.

Diese Gewebesenntnahmen erfolgten im Rahmen von retroperitonealen und inguinalen Dissektionen und Exzisionen juxta-regionaler mediastinaler und supraclaviculärer Lymphknoten. Es handelt sich hierbei um in toto entfernte Lymphknoten, Lymphknotenbiopsien und Operationsrandproben, die nur aus Binde- und Fettgewebe bestanden. Vereinzelt kamen auch peno-scrotale oder perineale Haut-Randproben, Anteile der Vena spermatica oder des Samenstranges zur Beurteilung. So wurden 1014 Lymphknoten und andere Gewebstücke im Schnellschnittverfahren untersucht und befundet.

Tab. 6

Herkunft der Gewebeproben (Lymphknoten u.a.)					
		retro-peritoneal	inguinal, scrotal	mediastinal	supraclaviculär
gesamt:	1014	950	56	3	5
Lymphknoten in toto	885	849	28	3	5
Lymphknotenbiopsien	19	19	-	-	-
Randproben ohne Lymphknoten	110	82	28	-	-

4.2.2. Ergebnisse der Schnellschnittdiagnostik

4.2.2.1. Allgemeine Ergebnisse

Tab. 7

Schnellschnittdiagnostik / Dissektion bei Hodentumoren Lymphknoten und Dissektionsrandproben n = 1014			
Schnellschnitt- befund \ definitiver Befund	Metastase	unklar	tumorfrei
Metastase	71	1	13
tumorfrei	-	2	927
richtig: 998 (98,4%) falsch: 13 (1,3%) unklar: 3 (0,3%)			

(n = Anzahl der im Schnellschnitt untersuchten Lymphknoten, bzw. Lymphknoten-freien Dissektionsrandproben)

998 von 1014 Proben wurden im Schnellschnitt-Verfahren richtig beurteilt. Das entspricht 98,4%. Drei mal wurden unklare Befunde abgegeben (0,3%). In 13 Fällen (1,37%) wurde eine falsche Diagnose gestellt, und zwar jeweils eine falsch negative. Falsch positive Diagnosen kamen bei 1014 Präparaten dieser Art im Laufe von fast 12 Jahren nie vor.

Tab. 8. Ergebnisse der Schnellschnittuntersuchung im Rahmen der Lymphchirurgie bei Hodentumoren

Untersuchungsgut	Paraffin- schnitt- befund	Schnellschnittbefund			Schnellschnittbefund		
		Metastase	unklar	tumorfrei	richtig	unklar	falsch
insgesamt n=1014	Metastase tumorfrei	$\frac{71}{-}$	1 2	$\frac{13}{927}$	998 (98,4%)	3 (0,3%)	13 (1,3%)
in toto entfernte Lymphknoten n= 885	Metastase tumorfrei	$\frac{44}{-}$	1 1	$\frac{9}{830}$	874 (98,8%)	2 (0,2%)	9 (1,0%)
Lymphknoten- biopsien n= 19	Metastase tumorfrei	$\frac{18}{-}$	- -	$\frac{1}{-}$	18 (95%)	-	1 (5%)
andere Randproben n= 110	Metastase tumorfrei	$\frac{9}{-}$	- 1	$\frac{3}{97}$	106 (96,4%)	1 (0,9%)	3 (2,7%)

Kursiv richtige Befunde, im Kreis falsche Befunde.

4.2.2.2. Richtige Diagnose im Schnellschnitt in Abhängigkeit von der Art des Dissektionsmaterials und der Metastasengröße

Überprüft man das Untersuchungsgut getrennt nach Art des entnommenen Materials auf die Richtigkeit der abgegebenen Schnellschnittdiagnosen, so erhält man für die in toto entfernten Lymphknoten mit 98,8% das beste Ergebnis (Tab. 8). Insgesamt wurden 98,4% aller Dissektionsproben bei Hodentumorpacienten richtig beurteilt (Tab. 9).

Ob eine Metastase schon im Schnellschnitt erkannt wird, ist natürlich auch sehr abhängig von ihrer Ausdehnung. Daher wurde der größte Durchmesser der metastatischen Lymphknoten bzw. der größte Durchmesser der Biopsie mit dem Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung verglichen. Der überwiegende Teil der Gewebeproben, nämlich rund 65% davon, war zwischen 2 und 5mm groß und wurde in 85% der Fälle richtig beurteilt. Ca. 10% der positiven Proben waren kleiner als 2mm (Tab. 9).

Tab. 9 Schnellschnittdiagnose bei Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Größe der Metastasen bzw. der Biopsie.

(Bei 2 metastatisch befallenen Lymphknoten Metastasengröße nicht bestimmt.)

	n	richtige Schnellschnittdiagnose	
a) in toto entfernte Lymphknoten			
größter Ø der Metastase			
bis 2 mm	6		2 (33%)
2,1-5 mm	12	} 34	11 (92%)
5,1-10 mm	22		
10,1-20 mm	10	} 12	18 (82%)
>20mm	2		
			12 (100%)
b) Lymphknotenbiopsien			
größter Ø der Biopsie			
bis 2 mm	1		0 (0%)
>2 mm	18		18 (100%)

4.2.2.3. Unklare Schnellschnittdiagnosen in Abhängigkeit von der Art des Tumors und der Lokalisation des Gewebes

Drei von 1014 Proben hatten eine unklare Schnellschnittdiagnose (Tab. 10). Das entspricht 0,3%. Es handelt sich dabei zwei mal um retroperitoneale Lymphknoten, in einem Fall um eine Haut-Randprobe vom Skrotum.

Die beiden Lymphknoten stammten von zwei Patienten, die an Tumoren des gleichen Typs erkrankt waren, nämlich an einem Embryonalkarzinom mit/ohne Seminom (nach der Klassifizierung von Dixon und Moore 1952: Gruppe II der Nichtseminome). Einer der im Schnellschnitt unklarer Lymphknoten zeigte sich im Paraffinschnitt als Metastase, der andere war frei.

Das unklare Hautpräparat stammte von einem Seminompatienten. Es stellte sich im Paraffinschnitt ebenfalls als tumorfrei heraus.

Tab. 10

Schnellschnittbefund "unklar"				
Lymphknoten und andere Dissektionsproben				
	Proben/ Patient	Paraffin- schnitt- befund	Lokalisation	Primärtumor
Lymphknoten	1	Metastase	retroperit.	Embryonal-Ca
	1	frei	retroperit.	" + Seminom
andere Gewebsproben	1	frei	Haut vom Scrotum	Seminom

4.2.2.4. Falsche Schnellschnittdiagnosen
in Abhängigkeit von der Art des Tumors
und der Lokalisation des Gewebes

Als falsche Diagnosen kamen ausschließlich falsch negative Diagnosen vor. Sie betrafen 13 Gewebeproben von insgesamt 9 Patienten. (Tab. 11)

Tab. 11

Falsch negative Schnellschnittbefunde Lymphknoten und andere Operationsproben			
	Proben/ Patient	Lokalisation	Primärtumor
Lymphknoten	3	retroperit.	Terato-Ca. + Seminom
	2	retroperit.	Terato-Ca. + Chorio-Ca.
	1	retroperit.	Terato-Ca.
	1	retroperit.	Terato-Ca.
	1	retroperit.	Terato-Ca.
	1	retroperit.	Terato-Ca.
	1 *	retroperit.	Embryonal-Ca. + Seminom
andere Gewebsproben	1 **	Schwielen- gewebe an A. renalis	Embryonal-Ca.
	2	perineale PE scrotale PE	Ca. des Rete testis

* Lymphknotenbiopsie

** von diesem Patienten liegt auch ein unklarer Befund vor,
siehe auch Tabelle "Schnellschnittbefunde unklar"

4.2.3. Zuverlässigkeit der Schnellschnittuntersuchung bei der Hodentumor-Dissektion

Bei der Dissektion eines Hodentumorpatienten steht die Frage nach der Tumorfreiheit der Operationsränder im Vordergrund. Es kommt darauf an, wie oft ein Schnellschnittbefund "tumorfrei" tatsächlich richtig ist (Diagnostische Spezifität) und wie oft eine tumorfreie Gewebsprobe im Schnellschnitt als solche richtig erkannt wird (Technische Spezifität).

Es ergaben sich bei der retroperitonealen Dissektion des Hodentumors folgende Werte:

$$\text{Diagnostische Spezifität: } \frac{\text{richtig neg.}}{\text{richtig neg.} + \text{falsch neg.}} =$$
$$\frac{927}{927+13} = \boxed{98,6\%}$$

$$\text{Technische Spezifität: } \frac{\text{richtig neg.}}{\text{richtig neg.} + \text{falsch pos.} + \text{unklar}} =$$
$$\frac{927}{927+0+2} = \boxed{99,8\%}$$

Die Diagnose "tumorfrei" war also in 98,6% richtig. Tumorfrees Gewebe wurde in 99,8% der Fälle als "tumorfrei" diagnostiziert, in nur 0,2% unklar befundet. Falsch positive Beurteilung von tumorfreiem Gewebe kam nicht vor.

Diagnostische und Technische Sensitivität sind in diesem Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung.

$$\text{Diagnostische Sensitivität: } \frac{\text{richtig pos.}}{\text{richtig pos.} + \text{falsch pos.}} =$$
$$\frac{71}{71+0} = \boxed{100,0\%}$$

Technische Sensitivität: $\frac{\text{richtig pos.}}{\text{richtig pos.} + \text{falsch neg.} + \text{unklar}} =$

$$\frac{71}{71+13+1} = \boxed{84,0\%}$$

Wenn bei der Dissektion der Befund "Metastase" lautete, lag auch stets (100,0%) eine Metastase vor.

4.3.-4.5. Nierentumoren

Übersicht über alle Patienten des Untersuchungszeitraumes an der Urologischen Universitätsklinik Erlangen

Im Untersuchungszeitraum wurden in der Urologischen Universitätsklinik Erlangen 439 Patienten wegen Nierenparenchymkrebs operativ behandelt. Bei 169 davon (38%) wurde ein intraoperativer Schnellschnitt durchgeführt, von der Niere in 41 Fällen (9%), bei retroperitonealer Lymphknoten-Dissektion in 139 Fällen (32%). Tumorthromben aus der Vena renalis wurden bei 6 Patienten (1%) und ein Tumorthrombus aus dem Ureter wurde bei 1 Patienten im Schnellschnitt untersucht.

Tab. 12

Schnellschnittuntersuchung bei Nierentumoren		
Nierentumorphpatienten insgesamt	439	(100%)
davon Patienten mit Schnellschnittuntersuchungen:		
- insgesamt	169	(38%)
-- nur Niere	27	(6%)
-- Niere und Tumorthrombus	1	(0%)
-- Niere und Dissektion	13	(3%)
-- nur Dissektion	122	(28%)
-- Dissektion und Tumorthrombus	4	(1%)
-- nur Tumorthrombus	2	(0%)
Patienten ohne Schnellschnittuntersuchung:		
	270	(62%)

4.3. Primärtumor Niere

4.3.1. Tumortypen, Häufigkeitsverteilung

Unter den Patienten mit Nierenparenchymskrebs, die in dieser Studie ausschließlich betrachtet werden, fand man zu-
meist hypernephroide Nierenzellkarzinome (36 Patienten).

Vier Tumoren waren nicht-hypernephroide Nierenzellkarzinome.
Die Diagnosen dazu lauteten:

- teilweise maligne entartetes papilläres Cystadenom (1x)
- zystisch papilläres Nierenkarzinom (1x)
- Nierenzellkarzinom (nicht hypernephroid) (1x)
- stellenweise maligne entartetes Nierenadenom (1x)

Ein Befund ergab einen "malignen unklassifizierten Tumor".
Bei einem Patienten kam ein richtig diagnostizierter hyper-
nephroider Tumor zusammen mit einem Übergangszellkarzinom
vor.

Es wurden insgesamt 53 Nieren-Gewebsproben von 41 Patienten
im Schnellschnitt untersucht. Dabei handelte es sich 44 mal
um Schnellschnittuntersuchungen der tumorösen Niere in Form
einer PE des Tumors (22 mal), einer Nieren-Teilresektion
(6 mal) oder einer in toto entfernten Niere (16 mal).

Außerdem wurden untersucht:

- | | |
|--|------------------|
| - Resektionsfläche | 4x (3 Patienten) |
| - Nierenoberfläche, -kapsel | 2x (2 Patienten) |
| - Tumor-verdächtige Gebilde (Nierenzysten) | 2x (1 Patient) |
| - kontralaterale Niere | 1x (1 Patient) |

4.3.2. Ergebnisse der Schnellschnittdiagnostik

4.3.2.1. Ergebnisse - Übersicht

Man kann die Ergebnisse der Schnellschnittuntersuchung patientenbezogen oder untersuchungsbezogen ausdrücken. Je nachdem erhält man verschiedene Zahlen, weil in den untersuchungsbezogenen Ergebnissen jede Schnellschnittuntersuchung einzeln zählt, auch wenn mehrere Schnellschnittuntersuchungen von einem Patienten stammen. Die Quote der richtigen Diagnosen beträgt untersuchungsbezogen 85% (Tab. 13), patientenbezogen 90% (Tab. 14).

Unter den richtigen Diagnosen sind hier auch richtig negative. Sie kommen dadurch zustande, daß bei drei Patienten ausschließlich tumorfreie Areale der Niere im Schnellschnitt untersucht wurden. Es handelte sich dabei um Nierenzysten, die Resektionsfläche bei Tumorenukleation und eine Biopsie aus einem Buckel der kontralateralen Niere. Bei fünf weiteren Patienten wurden sowohl solche Gewebeproben zur Beurteilung gebracht als auch Tumorgewebe. Insgesamt ergaben sich somit 10 richtig negative Schnellschnittuntersuchungen.

Tab. 13

Untersuchungsbezogene Ergebnisse			
im Schnellschnitt untersuchte Gewebeproben (Niere): 53 (100%)			
richtige Diagnosen	45 (85%)	35 (66%)	richtig positiv
		10 (19%)	richtig negativ
unklar	4 (7,5%)		
falsch negativ	4 (7,5%)		

1) 2x im Paraffinschnitt maligne

2x im Paraffinschnitt unklarer Befund

Tab. 14

Patientenbezogene Ergebnisse			
Patienten mit Schnellschnittuntersuchung der Niere: 41 (100%)			
<u>richtige Diagnose</u> ¹⁾			
an erster Biopsie	32 (78%)	}	37 (90%)
<u>richtige Diagnose</u> ²⁾			
an zweiter Biopsie	5 (12%)		
unklarer Befund			1 (2%)
falsch negativer Befund			3 (7%)

1) (richtig positiv: 29x, richtig negativ: 3x)

2) (nur richtig positive Befunde)

Falsch positive Befunde und unklare Befunde von tumorfreiem Gewebe kamen nicht vor.

4.3.2.2. Richtige Diagnose im Schnellschnitt

Die richtige Diagnose wurde bei 90% der Patienten schon im Schnellschnitt gestellt.

In fünf Fällen waren dazu zwei Biopsien nötig. Bei zwei Patienten hatte man bei der Biopsie der erkrankten Niere kein Tumorgewebe erhalten. Eine Gewebsprobe ließ sich im Paraffinschnitt als hypernephroides Karzinom erkennen. Bei zwei Probeexzisionen war jedoch Gewebe gewonnen worden, das auch im Paraffinschnitt keinen Aufschluß über seine Dignität geben konnte. Es handelte sich bei dem einen um Bindegewebe mit Zeichen der Entzündung, das tumorverdächtig schien, bei dem anderen um nekrotisches Material.

Tab. 15

Nierengewebsproben mit richtiger Diagnose an 2. Biopsie	
Schnellschnittbefund der 1. Biopsie	endgültiger Befund
richtig negativ	hypernephroides Karzinom (2x)
unklar/unklar ¹⁾	hypernephroides Karzinom (1x)
	unklassif. mal. Tumor (1x)
unklar/Tumor ¹⁾	hypernephroides Karzinom (1x)

¹⁾ Schnell- und Paraffinschnittbefund der 1. Biopsie
siehe Tab. 16

4.3.2.3. Unklare Diagnose im Schnellschnitt

Vier Nieren-Biopsieproben konnten im Schnellschnitt nicht eindeutig diagnostiziert werden. In dreien dieser Fälle wurde eine zweite Schnellschnittuntersuchung durchgeführt, die den Tumorverdacht bestätigte. Bei einem Patienten entschloß sich der Operateur auf Grund des Schnellschnitt-Befundes "ähnlich einem regressiv veränderten hypernephroiden Karzinom" zur Entfernung der Niere ohne vorherige Wiederholung der Biopsie, in der Paraffinschnitt-Untersuchung der Niere wurde dabei ein hypernephroides Karzinom mit Sicherheit erkannt.

Tab. 16

Unklare Diagnose im Schnellschnitt (Nierenbiopsien)		
Schnellschnitt-befund	Paraffinschnitt-befund	Enddiagnose an entfernter Niere
unklar	unklar	
Bindegewebe und Entzündung ²⁾ 2. PE! ²⁾	höchstwahrscheinlich Tumor	unklassifiz. mal. Tumor
nekrotisches Material ²⁾	kein vitales Tumorgewebe	hypernephroides Karzinom
unklar	Tumor	
nekrotisches Material ²⁾	nekrotisches Tumorgewebe	hypernephroides Karzinom
ähnlich einem regressiv veränderten hypernephrr. Karzinom	regressiv veränderter maligner Tumor	hypernephroides Karzinom

²⁾ siehe auch Tab. 15

Zwei der im Schnellschnitt unklaren Gewebeproben ergaben auch im Paraffinschnitt keinen definitiven Befund, weil sie auf Grund ungünstiger Gewebsentnahme nur Bindegewebe mit Zeichen der Entzündung bzw. nekrotisches Material enthielten. Man könnte infolgedessen diese im Schnellschnitt und Paraffinschnitt nicht entsprechend diagnostizierbaren Proben auch zu den richtigen Befunden rechnen.

4.3.2.4. Falsche Diagnose im Schnellschnitt

Falsch negative Schnellschnittdiagnosen kamen vier mal vor. Bei einem Patienten mit Nierenteilresektion fand sich an der Abtragungsfläche bei gründlicher Untersuchung im Paraffinschnitt an einer Stelle noch Tumor (stellenweise maligne entartetes Nierenadenom).

Bei drei anderen Patienten war jeweils tumoröses Nierengewebe im Schnellschnitt nicht als solches erkannt worden. Obwohl die Schnellschnittdiagnose "tumorfrei" lautete, wurde in keinem dieser Fälle eine weitere Nierenbiopsie durchgeführt - bei einer Patientin jedoch eine Schnellschnittuntersuchung eines Tumorthrombus aus der Nierenvene- und die Niere in toto entfernt. Es handelte sich dabei jeweils um ein hypernephroides Karzinom.

4.3.3. Zuverlässigkeit der Schnellschnittuntersuchung am Nieren-Primärtumor

Bei der Untersuchung eines Primärtumors, hier der Niere, schickt der Operateur vor allem tumorverdächtiges Gewebe zur Schnellschnittuntersuchung. Die vorwiegende Fragestellung ist also: Tumor - ja oder nein?

Mit welcher Sicherheit man sich auf die Schnellschnitt-diagnose "Tumor" verlassen kann, beschreibt die Diagnostische Sensitivität.

$$\text{Diagnostische Sensitivität: } \frac{\text{richtig pos.}}{\text{richtig pos.} + \text{falsch pos.}} =$$
$$\frac{35}{35+0} = \boxed{100\%}$$

Die Diagnose "Tumor" war also bei Nierentumoren absolut (100%) zuverlässig.

Wie oft ein vorliegender Tumor im Schnellschnitt erkannt wird, zeigt die Technische Sensitivität.

$$\text{Technische Sensitivität: } \frac{\text{richtig pos.}}{\text{richtig pos.} + \text{falsch neg.} + \text{unklar}} =$$
$$\frac{35}{35+4+2} = \boxed{85\%}$$

Bei Nierenteilresektionen kommen auch Resektionsflächen der Niere zur Beurteilung, über deren Tumorfreiheit sich der Chirurg vergewissern will. Über die Zuverlässigkeit der Schnellschnittaussage in dieser Fragestellung geben Diagnostische und Technische Spezifität Aufschluß.

Diagnostische Spezifität: $\frac{\text{richtig neg.}}{\text{richtig neg.} + \text{falsch neg.}} =$

$$\frac{10}{10+4} = \boxed{71\%}$$

Technische Spezifität: $\frac{\text{richtig neg.}}{\text{richtig neg.} + \text{falsch pos.} + \text{unklar}} =$

$$\frac{10}{10+0+0} = \boxed{100\%}$$

Tumorfrees Gewebe wurde also immer schon im Schnellschnitt als tumorfrei befundet.

4.4. Tumorthromben in Vene und Ureter

Bei 6 Patienten wurde ein Tumorthrombus aus der Vena renalis, bei 1 Patienten ein Tumorthrombus aus dem Ureter im Schnellschnitt untersucht. In allen Fällen war der Befund positiv, es handelte sich jeweils um ein hypernephroides Karzinom.

Die Schnellschnittuntersuchungen in diesen Fällen ergaben stets richtige Befunde. Es gab keine unklaren oder falschen Befunde.

4.5. Nierentumor / Lymphknoten u.a. Dissektionsrandproben

4.5.1. Art des Dissektionsmaterials

Von allen an Nierenparenchymkrebs operierten Patienten wurde bei 32% (139 Pat.) bei der Dissektion entferntes Gewebe im Schnellschnitt untersucht, und zwar 286 retroperitoneale Gewebeproben. Diese bestanden aus

- Lymphknoten (255x),
- Fett- und Bindegewebe (27x),
- sympathische Ganglien (2x),
- ein Stück Venenwand (1x),
- Probeexzision vom Truncus intestinalis lymphaticus (1x).

4.5.2. Ergebnisse der Schnellschnittdiagnostik

4.5.2.1. Ergebnisse - Übersicht

Tab. 17

Schnellschnittdiagnostik/Dissektion bei Nierentumoren - <u>Lymphknoten</u> (n=255)			
Schnellschnitt- befund definitiver Befund	Metastase	unklar	tumorfrei
Metastase	29	2	5
tumorfrei	-	-	219

Tab. 18

Schnellschnittdiagnostik/Dissektion bei Nierentumoren - <u>Lymphknoten-freie Gewebeproben</u> (n=31)			
Schnellschnitt- befund definitiver Befund	Metastase	unklar	tumorfrei
Metastase	2	-	-
tumorfrei	-	-	29

(n=Anzahl der im Schnellschnitt untersuchten Dissektionsproben)

richtige Diagnosen: 279 (98%)
 unklare Diagnose : 2 (1%)
 falsche Diagnosen : 5 (2%)

4.5.2.2. Richtige Diagnosen im Schnellschnitt

In 98 % der Fälle konnte intraoperativ durch das Schnellschnittverfahren die richtige Diagnose gestellt werden.

4.5.2.3. Unklare Diagnosen im Schnellschnitt

Weniger als 1% der Schnellschnittdiagnosen (2 Metastasen hypernephroider Karzinome) war unklar. In dem einen Fall stellte sich ein "verdächtiger" Lymphknoten im Paraffinschnitt als Mikrometastase (Durchmesser <2mm) heraus, in dem anderen wurde im Schnellschnitt nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose "Metastase möglich" abgegeben. Tatsächlich lag eine Metastase vor.

4.5.2.4. Falsche Diagnosen im Schnellschnitt

Bei 5 Patienten mit Mikrometastasen (Durchmesser <2mm) in je einem Lymphknoten war die Schnellschnittdiagnose falsch negativ. Es handelte sich dabei jeweils um die umschriebene Metastase eines hypernephroiden Karzinoms in einem Lymphknoten. Falsch positive Diagnosen kamen nicht vor.

4.5.3. Zuverlässigkeit der Schnellschnittuntersuchung bei der Nierentumor-Dissektion

Die Fragestellung bei der Dissektion von Nierentumorpatienten betrifft vor allem die Tumorfreiheit von Lymphknoten und Operationsrandproben, deren makroskopische Beurteilung mit großer Unsicherheit behaftet ist (Hermanek und Bünte, 1972).

Die Diagnostische Spezifität besagt, wie oft die Diagnose "tumorfrei" richtig ist, die Technische Spezifität, wie oft tumorfreies Gewebe im Schnellschnitt erkannt wird.

$$\begin{aligned} \text{Diagnostische Spezifität: } & \frac{\text{richtig neg.}}{\text{richtig neg.} + \text{falsch neg.}} = \\ & \frac{248}{248+5} = \boxed{98\%} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Technische Spezifität: } & \frac{\text{richtig neg.}}{\text{richtig neg.} + \text{falsch pos.} + \text{unklar}} = \\ & \frac{248}{248+0+0} = \boxed{100\%} \end{aligned}$$

Die Diagnose "tumorfrei" war also in 98% der Fälle richtig. Bei tatsächlicher Tumorfreiheit wurde dieser immer (100%) diagnostiziert.

$$\begin{aligned} \text{Diagnostische Sensitivität: } & \frac{\text{richtig pos.}}{\text{richtig pos.} + \text{falsch pos.}} = \\ & \frac{31}{31+0} = \boxed{100\%} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Technische Sensitivität: } & \frac{\text{richtig pos.}}{\text{richtig pos.} + \text{falsch neg.} + \text{unklar}} = \\ & \frac{31}{31+5+2} = \boxed{82\%} \end{aligned}$$

Wenn in einer Dissektion die Diagnose "Metastase" gestellt wurde, war sie stets (100%) richtig.

5. Besprechung

5.1. Aufgaben der Schnellschnittuntersuchung

Im Rahmen der chirurgischen Therapie von Tumoren hat die Schnellschnittuntersuchung heute eine nicht mehr wegzudenkende Bedeutung erlangt. Die Vorteile einer mikroskopischen Gewebeuntersuchung werden genutzt, ohne daß man dadurch eine nennenswerte zeitliche Verzögerung der operativen Therapie in Kauf nehmen muß, wenn -wie bereits geschildert- räumliche Nachbarschaft von Chirurgie und klinischer Pathologie gewährleistet sind und die optimale Technik zur Herstellung der Schnitte genutzt wird.

Im Falle einer malignen Geschwulst ist es möglich, die erforderliche radikale Operation sofort und ohne das Risiko einer zwischenzeitlichen Tumorzellausbreitung in der gleichen Sitzung anzuschließen. Stellt sich bei der intraoperativen histologischen Untersuchung jedoch eine benigne Veränderung heraus, so kann der Patient ohne unnötig großzügiges und verstümmelndes Eingreifen behandelt werden.

In Bezug auf kanzerologische Diagnostik und Therapie sind die hauptsächlichen Fragestellungen für Schnellschnittuntersuchungen:

- Art der Veränderung: maligne oder benigne?
- Tumorfreiheit der Resektionsränder?
- weitere Metastasierung außerhalb der Region des geplanten operativen Eingriffs?

Durch die Beantwortung dieser Fragen trägt die Schnellschnittuntersuchung wesentlich dazu bei, dem Patienten ein Optimum an Therapie zukommen zu lassen, der Opera-

tion einen ausreichenden Umfang zu geben und zugleich Schaden durch zu ausgedehnte Eingriffe zu vermeiden. Bei klinisch unsicherer Diagnose kann durch eine Probeexzision und sofortige Gewebsuntersuchung im Schnellschnitt die Diagnose gestellt und erhärtet werden und der therapeutische Eingriff unmittelbar angeschlossen werden.

Der Palpationsbefund und die makroskopische Beurteilung des fraglichen Gewebes durch den Operateur erweisen sich in vielen Fällen als unzuverlässig und können allein die Resektion eines Organs oft nicht rechtfertigen (Hermanek und Bunte, 1972).

5.1.1. Bedeutung der Schnellschnittuntersuchung bei Hodentumoren

Wie wichtig Schnellschnittuntersuchungen für die Differentialdiagnose von Hodentumoren sind, legen Sinagowitz und Sommerkamp (1978) eindrucksvoll dar, indem sie über Hodenfreilegungen bei der klinischen Diagnose eines malignen Tumors berichten. Dabei wurden in einem hohen Prozentsatz (15%) klinische Fehldiagnosen aufgedeckt. Bei einem Teil der Patienten erfolgte bei scheinbar sicherem makroskopischen Tumorverdacht die primäre Abtragung des Hodens, die sich nachträglich auf Grund des histologischen Befundes als unnötig herausstellte.

Wenn die Dignität einer Hodenveränderung klinisch nicht sicher zu klären ist, sollte daher eine Probefreilegung des Hodens erfolgen und nach Abklemmung des Samenstranges mit einer weichen Klemme eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden. Nur bei diesem Vorgehen kann man die Indikation zur Ablatio testis zweifelsfrei stellen. Dem Patienten bleibt so durch die Schnellschnittuntersuchung

eine unnötige Orchiektomie erspart, der Krankenhausaufenthalt wird im Hinblick auf sonst eventuell erforderliche Nachoperationen verkürzt, die erforderliche Therapie kann sofort einsetzen, unnötige körperliche und psychische Belastungen werden vermieden (Sinagowitz und Sommerkamp, 1978).

Als Beispiel dafür, wie die Schnellschnittdiagnostik bei einem primär maligne imponierenden Hodenprozeß zur Organerhaltung beitragen kann, soll hier auch der Fall eines nicht-germinalen Hodentumors bei einem Farbigen angeführt werden, über den Laidlaw et al. (1978) berichten. Auf Grund einer Exzisionsbiopsie und anschließender Schnellschnittuntersuchung wurde ein benigner Tumor des Gonadenstromas diagnostiziert, der Hoden wurde belassen und der Patient blieb weiterhin beschwerdefrei.

Eine spezielle Aufgabenstellung ergibt sich bei Abdominal- und Leistenhoden. Da die klinische Symptomatik bei Prozessen in nicht-deszendierten Hoden oft spärlich und uncharakteristisch ist, hat die Schnellschnittuntersuchung im Rahmen der explorativen Freilegung hier besondere Bedeutung (Omar et al., 1979).

In der Therapie der seltenen primären Nebenhodentumoren, die sich in 26 % als maligne erweisen, hat sich die intraoperative histologische Untersuchung ebenfalls bewährt (Fiedler et al., 1977).

5.1.2. Bedeutung der Schnellschnittuntersuchung bei Nierentumoren

Die hauptsächlichen Indikationen der Schnellschnittdiagnostik bei Nierentumorpatienten in unserem Untersuchungsgut sind die fragliche Dignität einer Nierenveränderung - auch in Hinblick auf Nierenzysten als wichtige Differentialdiagnose- und die Überprüfung von Resektions-

flächen bei Nierenteilresektionen auf ihre Tumorfreiheit. Diese Untersuchungen haben große Bedeutung vor allem bei funktionellen, erworbenen oder kongenitalen Einzelnieren oder wenn beide Nieren einen verdächtigen Befund aufweisen.

Hollabaugh et al. (1976) und Gittes (1981) betonen die Bedeutung der Schnellschnittuntersuchung bei Nierenteilresektionen auf Grund von Nierenkarzinomen bei Einzelnieren.

Die histologische Untersuchung mittels Schnellschnitt zur intraoperativen Abgrenzung von gutartigen Nierenzysten empfehlen Garvin et al. (1976) und Holtl et al. (1979).

Weist nur eine Niere einen pathologischen Befund auf, der sich mit weitgehender Sicherheit als maligne diagnostizieren läßt, so empfiehlt es sich, mit einer Biopsie vorsichtig zu sein, da die Gefahr der Ausschwemmung von Tumorzellen in die Blutbahn bei Nierenparenchymkarzinomen wegen ihrer häufigen und frühen Gefäßeinbrüche hoch ist. Aus diesem Grund weist auch unser Untersuchungsgut mit 9% der Patienten (41 von 439) einen vergleichsweise niedrigen Prozentsatz an Schnellschnittuntersuchungen der Niere auf, wenn man dagegen die Häufigkeit der Schnellschnittuntersuchungen an anderen Organen betrachtet.

Bei funktionstüchtiger kontralateraler Niere wird man also möglichst nach Abklemmung von Nierenarterie und -vene, Unterbindung der die Nebenniere versorgenden Gefäße und Absetzen des Harnleiters die gesamte Niere einschließlich Fettkapsel und Nebenniere entfernen. Die Resektion der regionären Lymphknoten erfolgt im Anschluß daran in der gleichen Sitzung (Sigel et al., 1981, Altwein, 1979).

Weitere Anwendungsmöglichkeiten einer Schnellschnittuntersuchung der Niere seien hier noch kurz erwähnt:

Fox (1973) berichtet über den Fund eines invasiven Adenokarzinoms in einer Spenderniere auf Grund einer Schnellschnittuntersuchung.

Noch umstritten ist die Schnellschnittuntersuchung bei den sehr seltenen Angiomyolipomen der Niere. Während Tabbara und Aftimos (1978) der Schnellschnittuntersuchung wegen des häufigen Auftretens zellulärer Atypien bei diesen Tumoren wenig Bedeutung beimessen, betonen Jardin et al. (1980) und Gattegno et al. (1981) den Wert dieser Untersuchung, indem sie auf die häufigen malignen Varianten des an sich gutartigen Tumors und auf das daraus resultierende unterschiedliche operative Vorgehen verweisen.

Über die schwierige Abgrenzung der benignen Nierenadenome zu ihren malignen Varianten führen Leistenschneider et al. (1979) und Pfannkuch et al. (1981) aus, daß von 5 Schnellschnittdiagnosen bei Nierenadenomen sich nur eine mit der endgültigen Diagnose bei Aufarbeitung des Materials deckte und empfehlen deshalb ein zurückhaltendes operatives Vorgehen.

Gleiche Erfahrungen im Sinne, daß sich durch Schnellschnittuntersuchung intraoperativ maligne Entartungen bei Nierenadenomen nicht sicher ausschließen lassen, machten Kuhn und Altwein (1980). Sie fordern aus diesem Grund allerdings die Nephrektomie als Therapie der Wahl.

5.1.3. Bedeutung der Schnellschnittuntersuchung bei Lymphdissektionen

Besondere Bedeutung kommt der Schnellschnittuntersuchung bei der Lymphdissektion im Rahmen der Therapie von malignen Tumoren zu. Bei der Behandlung von nicht-seminomatösen Hodentumoren werden dann die höchsten Überlebensraten erreicht, wenn man im Anschluß an die Semikastratio eine

systematische Lymphdissektion durchführt. Dieser Lymphdissektion die optimale Ausdehnung zu geben, alle Lymphknotenmetastasen zu entfernen, aber auch dem Patienten und dem Operateur zu ausgedehnte Operationen zu ersparen und unangenehme Nebenwirkungen dieses Eingriffs möglichst gering zu halten, das ist die große Chance, die die Schnellschnittuntersuchung bietet.

Insbesondere erweist sich die Größe von Lymphknoten oft als trügerisches Kriterium für ihren metastatischen Befall, wie Hermanek und Bünthe (1972) mit eindrucksvollen Zahlen belegten. Demnach erweist sich der operative makroskopische Befund der Malignität in 34,3% und der operative makroskopische Befund der Benignität in 6,0% als falsch.

Sowohl Hodenkarzinome -mit Ausnahme des primär hämatogen metastasierenden Chorionepithelkarzinoms- als auch Nierenparenchymkarzinome metastasieren in die retroperitonealen Lymphknoten, so daß sich die Hauptdissektionsgebiete entsprechen und die Aussagen über die retroperitoneale Lymphdissektion für beide Arten von Tumoren gelten.

Die Möglichkeiten, bei Nierentumoren durch umfassende Lymphdissektion eine Heilung herbeizuführen, sind durch den frühzeitigen Gefäßeinbruch der Nierenparenchymkarzinome und die darauf folgende hämatogene Metastasierung eingeschränkt. Die lange bestehende Symptomlosigkeit dieser Tumoren bedingt auch, daß sie bei ihrer Entdeckung schon in fortgeschrittenem Stadium sind und radikales Vorgehen deshalb gerechtfertigt ist. Das vollständige Erfassen der retroperitonealen Lymphmetastasierung ermöglicht die intraoperative Schnellschnittuntersuchung der Dissektionsgrenzen und zusätzlich auffallender Gebilde. Durch das Ergebnis der histologischen Untersuchung kann die Ausdehnung der Operation optimal gesteuert werden, eine "unkontrollierte Chirurgie des Zufalls" (Hermanek und Bünthe, 1972) wird damit verhindert.

Auch Voss et al. (1977) empfehlen den Einsatz der Schnellschnittdiagnostik zur exakten Bestimmung der Lymphdissektionsgrenzen bei Urotheltumoren ebenso wie bei Nierenparenchymtumoren.

Die ebenfalls retroperitoneale lymphogene Metastasierung bei germinalen Hodenkarzinomen unterscheidet sich in zwei wesentlichen Punkten von der bei Nierentumoren. Zum einen dadurch, daß sie über längere Zeit stationär bleibt bevor eine hämatogene Streuung eintritt, zum anderen dadurch, daß sie regelhaft fortschreitet. Das sind die wesentlichen Voraussetzungen für die relativ gute Operabilität und die stark verbesserten Heilungschancen bei Hodentumoren. Auch bei der Lymphdissektion von Hodentumoren liegt die Chance, die die Schnellschnittuntersuchung bietet, in der Festlegung der Grenzen des Operationsgebietes, ihrer nötigen Ausdehnung oder möglichen Einschränkung.

Eine Einschränkung des Dissektionsgebietes ist wünschenswert in Hinblick auf die Operationsdauer und auf mögliche, wenn auch seltene Operationskomplikationen wie postoperative Blutungen und Infektionen, Lymphfisteln, Nierenfunktionseinschränkungen und Urinfisteln (Mayor und Zingg, 1973). Von entscheidender Bedeutung für die meist jungen Hodentumorpatienten ist der postoperative Verlust der Ejakulation, der 70-90% der Patienten nach bilateraler retroperitonealer Dissektion betrifft (Leadbetter, 1953; Lewis, 1948; Staubitz et al., 1973; Weissbach et al., 1974; Whitelaw und Smithwick, 1951). Diese unerwünschte Auswirkung der bilateralen Dissektion entsteht, wenn Wert auf die Vollständigkeit der Lymphknotenausräumung gelegt wird und sympathische Fasern durchtrennt werden, die von L_1 und L_2 ausgehen, oder aber Ganglien selbst mitentfernt werden (Bartels und Möller, 1974).

Um das gesamte Lymphabflußgebiet der Hoden zu erfassen, erstreckt sich die bilaterale Dissektion auf die paracavalen und paraaortalen Lymphknoten vom oberen Rand der Nierenvenen bis zur Iliaca externa-Gruppe der Seite des originären Hodentumors. Auf der tumorabgewandten Seite endete die Dissektion dicht unterhalb der Bifurkation der Aorta. Lateral wird das Operationsgebiet von den beiden Ureteren begrenzt. Die Dissektionen werden durchwegs en bloc vorgenommen, wobei ein einziges großes Dissektionspräparat mit entsprechender Markierung zur histologischen Untersuchung gelangt.

An der Urologischen Universitätsklinik Erlangen wurden von 1979-1980 die Dissektionen in der Mehrzahl als bilaterale Dissektionen (Sigel et al., 1973, 1978) vorgenommen. Bei einem kleinen Teil der Patienten wurde auf die Entfernung der kontralateralen Lymphknoten verzichtet (Sigel et al., 1973). Die dann erfolgte modifizierte bilaterale bzw. unilaterale Dissektion ist jedoch nur dann ohne Risiko möglich, wenn sie durch eine zuverlässige Schnellschnittuntersuchung kontrolliert ist, die der Kenntnis der regelhaften Metastasierung von Hodenkarzinomen gemäß erfolgt und Lymphknotenmetastasen weitgehend ausschließen kann. Unter diesen Voraussetzungen erreichte die 5-Jahres-Überlebensrate 92,9% in unserem gesamten Kollektiv der Nicht-Seminome von 1969-76 bei negativem Dissektionsbefund (Sigel et al., 1978).

In der Literatur wird die 3-Jahres-Überlebensrate nach zumeist bilateraler retroperitonealer Lymphadenektomie bisher mit 73-96% angegeben, wenn im histologischen Präparat Lymphknotenmetastasen noch fehlen (Dykhuizen et al., 1968; Lewis, 1948; Maier et al., 1969; Nagel und Hauge, 1970; Staubitz et al., 1969; Walsh et al., 1971); waren dagegen derartige Metastasen nachgewiesen, betrug die 3-Jahres-Überlebensrate immerhin noch 43-46% (Dykhuizen et al., 1968; Lewis, 1948; Maier et al., 1969; Nagel und Hauge, 1970; Staubitz et al., 1969; Walsh et al., 1971).

Dies stellt einen enormen Fortschritt dar gegenüber der 3-Jahres-Überlebensrate vor der Anwendung der retroperitonealen Dissektion, die damals bei etwa 30% lag (Mayor, 1966).

Die grundsätzliche Voraussetzung für eine eingeschränkte Dissektion liegt in der Kenntnis der regelhaften Ausbreitung der lymphogenen Metastasierung von Hodenkarzinomen, die an dem obligaten testikulären Lymphzentrum in der Gegend der Mündung der Vena testicularis beginnt, welches von Chiappa et al. (1966) erstmals beschrieben wurde. Die Funktion dieses "Schildwächterlymphknotens" oder "sentinel node" können gelegentlich auch fakultativ vorhandene Lymphknoten entlang der Vena testicularis übernehmen, wie Hermanek (1977) zeigte.

Bei tumorösen Vena testicularis-Lymphknoten wird eine Ausbreitung in tiefer gelegene lumbale Lymphknoten bei freiem Lymphzentrum möglich. Sind die Schildwächterknoten und die Vena testicularis-Lymphknoten jedoch tumorfrei, so gibt es auch im übrigen Retroperitonealraum ganz in der Regel keine Lymphknotenmetastasen.

Nach dem testikulären Lymphzentrum setzt sich die Metastasierung kontinuierlich nach unten und nach seitlich in die regionalen Lymphknoten fort ("regelhafte Metastasierung"). Als regionale Lymphknoten gelten die paraaortalen und paracavalen Lymphknoten zwischen Zwerchfell und Aortenbifurkation sowie die Lymphknoten an der Arteria iliaca communis.

Bei etwa 20% der Patienten mit sekundärer lymphogener Metastasierung finden sich Lymphknotensprünge, d.h. daß zwischen befallener Primärstation und weiteren Metastasen tumorfreie Lymphknoten liegen. Mit solchen sekundären Lymphknotensprüngen ist aber nur zu rechnen, wenn die Metastasen in der Primärstation eine Größe von mehr als 10 mm haben.

Im Falle einer Tumordinfiltration des Nebenhodens oder des Skrotums, einer skrotalen oder inguinalen Voroperation müssen die homolateral-inguinalen Lymphknoten mitentfernt werden.

An nächster Stelle werden von der Metastasierung die juxtaregionalen Lymphknoten betroffen: im kleinen Becken an Arteria iliaca externa und interna sowie die Obturatoria-gruppe, mediastinale und supraclaviculäre Lymphknoten.

Für die eingeschränkte unilaterale Dissektion ist die Unterscheidung homo- und kontralateraler Metastasierung von Bedeutung. Für rechtsseitige Tumoren liegt kontralaterale Metastasierung vor, wenn die prä-, retro- und paraaortalen Lymphknoten befallen sind. Bei linksseitigen Tumoren gelten die interaortocavalen, prä-, retro- und paracavalen Lymphknoten als kontralateral (Hermanek u. Sigel, 1982).

Bilaterale Metastasierung ist bei rechts- und linksseitigen Tumoren etwa gleich häufig. Rechtsseitige Tumoren metastasieren jedoch signifikant häufiger auch in juxtaregionale Lymphknoten (Hermanek et al., 1978).

Obwohl die bilaterale Dissektion auch heute sehr verbreitet angewandt wird, sprechen eine Reihe von Veröffentlichungen dafür, daß in vielen Fällen mit einer unilateralen bzw. modifiziert bilateralen Lymphdissektion ebensolche Heilungserfolge zu erzielen sind.

Staubitz (1977) betont, daß bei hochmalignen Erkrankungen junger Patienten ganz im Vordergrund das Streben nach radikaler Entfernung tumorösen Gewebes stehen muß und empfiehlt aus diesem Grund nur die bilaterale Dissektion.

Maier et al. (1969), Skinner und Leadbetter (1971) und Walsh et al. (1971) befürworten dagegen die unilaterale Lymphonodulektomie, weil sie für den Patienten in sehr viel gerin-

gerem Maß postoperative Schäden, d.h. insbesondere den Verlust der Ejakulationsfähigkeit, mit sich bringt und weil sie zum anderen gleiche Überlebensraten bzw. Heilungsraten aufweisen kann wie die bilaterale Dissektion (Maier et al., 1969; Walsh et al., 1971; Johnson, 1977). Bartels und Möller (1974), Walczak und Albrecht (1978) und Johnson (1977) halten eine ipsilaterale Dissektion für ausreichend, wenn ein linksseitiger teratoider Hodentumor vorliegt. Dadurch bleiben die rechtsseitigen sympathischen Ganglien L_1 und L_2 mit ihren Verbindungen geschont. Sie gehen dabei von der inzwischen widerlegten Voraussetzung aus, daß Hodentumoren nur von rechts nach links und niemals umgekehrt kreuzen.

Ray et al. (1974) berichten von modifizierten bilateralen Dissektionen, die schon seit 1955 mit Erfolg durchgeführt werden.

Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung als Garant für eine trotz ihrer Einschränkung ausreichende Ausdehnung der Dissektion nimmt dabei besonderen Rang ein. So fordern Walczak und Albrecht (1978) intraoperativ durchgeführte Schnellschnittkontrollen, durch die eventuell vorhandene Metastasierung außerhalb des Gebietes der eingeschränkten Dissektion ausgeschlossen werden kann.

Hermanek et al. (1978) sehen die Möglichkeit der modifizierten bilateralen Dissektion, wenn sich bei intraoperativer Schnellschnittuntersuchung die Schildwächterknoten als tumorfrei erweisen. Für noch weiter gehende Möglichkeiten der eingeschränkten unilateralen Dissektion werden von Hermanek (1981 a) und Hermanek und Sigel (1982) folgende Bedingungen genannt:

1. Wenn sich makroskopisch bei der Laparatomie kein Hinweis auf Metastasen außerhalb des vorgesehenen eingeschränkten Dissektionsgebietes ergibt,

2. wenn der Semikastration keine skrotal-inguinale Operation vorangegangen ist,
3. wenn nach dem histologischen Befund am Semikastrationspräparat Nebenhoden, Samenstrang und Skrotum tumorfrei sind,
4. wenn die intraoperative Schnellschnittuntersuchung der Randpartien des zunächst gewonnenen Präparates der eingeschränkten unilateralen Dissektion Tumorfreiheit ergibt (Hermanek, 1981a; Hermanek und Sigel, 1982).

Zusammenfassend läßt sich über die Indikationen der Schnellschnittuntersuchung sagen, daß sie wesentlich dazu beiträgt, klinisch und makroskopisch unsichere Befunde zu klären und dadurch in vielen Fällen die Organerhaltung ermöglicht, in anderen Fällen zur rechtzeitigen Einleitung der angemessenen Therapie führt. Sie erspart Patienten und Operateur zu eingreifende und zu lange dauernde Operationen und liefert unersetzbare Informationen über die ausreichende Radikalität eines Eingriffs.

Besonders deutlich wird der Nutzen solch sorgfältiger Operationsplanung mittels Schnellschnittuntersuchung bei der retroperitonealen Dissektion von Hodentumorkranken. Auf die Schnellschnittuntersuchung kann dabei nicht verzichtet werden, damit die für den Patienten vorteilhafte unilaterale Dissektion in Hinblick auf die Vollständigkeit der Tumorentfernung und die Überlebenschancen des Patienten verantwortet werden kann.

Die Überlegungen über Indikationen und Nutzen von Schnellschnittuntersuchungen gehen immer von der Leistungsfähigkeit und Zuverlässigkeit der Schnellschnittuntersuchung aus. Daß diese Voraussetzungen gegeben sind, das zeigen die in einer prospektiven Studie gesammelten und hier dargelegten Ergebnisse.

5.2. Leistungsfähigkeit der Schnellschnittdiagnostik

Die Schnellschnittdiagnostik hat sich als Verfahren mit hoher Aussagekraft bewährt. Dies konnte anhand der vorliegenden Untersuchungen für Tumoren des Urogenitalsystems eindeutig belegt werden.

Die Leistungsparameter für Hoden- und Nierentumoren, wie sie in dieser Arbeit ermittelt wurden, sind hier noch einmal zusammenfassend dargestellt.

Tab. 19

Vergleichende Zusammenstellung der Leistungsparameter für Hoden- und Nierentumoren (Primärtumor und Dissektion)				
	Hoden-Primärtumor	Niere-Primärtumor	Hoden-Dissektion	Niere-Dissektion
Diagnostische Sensitivität	100%	100%	100%	100%
Technische Sensitivität	93%	85%	84%	82%
Diagnostische Spezifität	56%	71%	98,6%	98%
Technische Spezifität	100%	100%	99,8%	100%
untersuchte Gewebeproben	n=79	n=53	n=1014	n=286

Um einen Vergleich mit dem Weltschritfttum zu ermöglichen, werden die Ergebnisse in die Kategorien: falsch positiv - falsch negativ - unklar - richtig eingeteilt.

Tab. 20

Schnellschnittuntersuchung urologischer Tumoren - eigenes Material					
Material	Zahl der Gewebsproben n=	falsch pcs.	falsch neg.	unklar	richtig
Hodentumor	70	Ø	1%	6%	93%
Nierentumor	53	Ø	7,5%	7,5%	85%
Lymphknoten (Hodentumor)	1014	Ø	1,3%	0,3%	98,4%
Lymphknoten (Nierentumor)	286	Ø	1,8%	0,7%	97,5%

Vergleichbare Untersuchungen über die Wertigkeit der Schnellschnittuntersuchung bei urologischen Tumoren gibt es bislang kaum.

Unter Verwendung von Ergebnissen dieser Arbeit wurde erstmals von Hermanek (1981b) eine detaillierte Aufstellung über die Leistungsfähigkeit der Schnellschnittuntersuchung bei Hodentumoren vorgelegt. Im Rahmen größerer Studien wurden von Saltzstein und Nahum (1973) und Lerman und Pitcock (1972) urologische Tumoren mituntersucht.

Saltzstein und Nahum (1973) berichten über 5 (5%) falsch negative und 1 (1%) unklare Diagnosen bei 103 Schnellschnitten von urogenitalen Gewebsproben. Lerman und Pitcock (1972) hatten 3 (3%) falsch negative und 3 (3%) unklare Diagnosen bei 89 urogenitalen Gewebsproben. Falsch positive Befunde kamen bei beiden nicht vor.

Betrachtet man die Aussagekraft von Schnellschnittuntersuchungen insgesamt, so liegen die Angaben für richtige Diagnosen zwischen 94% und 99%, wobei darauf zu achten ist, ob die Angaben unter Ein- bzw. Ausschluß der unklaren Diagnosen gemacht wurden. Im Einzelnen werden von Autoren größerer Studien folgende Prozentzahlen für die Quote der richtigen Diagnosen angegeben (Tab. 21):

Tab. 21

Schnellschnittuntersuchungen aller Organe -
Literaturangaben richtiger Befunde

Dehner und Rosai, 1977	94%	(98%)
Holaday und Assor, 1974	97%	(98,5%)
Lerman und Pitcock, 1972	97,6%	(98,9%)
Lessells und Simpson, 1976	97,4%	(99,2%)
Nakazawa et al., 1968	97,2%	(98,6%)
Saltzstein und Nahum, 1973	96,5%	(98,2%)

In Klammern Ergebnisse unter Nichtberücksichtigung der unklaren Diagnosen.

Erheblich niedriger ist die Aussagekraft der Schnellschnittuntersuchung für Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom. Hier werden falsch negative Resultate zwischen 6% und 19% berichtet (Catalona und Stein, 1982;

Fowler et al., 1981; Saltzstein und Mc Laughlin, 1977; Holaday und Assor, 1974).

Die großen Differenzen in der Quote nicht korrekter Befunde, wie sie z.B. beim Vergleich von Schnellschnittuntersuchungen bei Lymphknotenmetastasen von Hoden- und Prostatatumoren auffallen, sind durch die unterschiedliche Schwierigkeit der Diagnose verschiedener Tumoren zu erklären. Man kann die Zuverlässigkeit der Schnellschnittuntersuchung bei verschiedenen Organen und unterschiedlichen Tumoren nur bedingt miteinander vergleichen. Art des Materials, Organverteilung, untersuchte Läsionen und die Fragestellungen beeinflussen in hohem Maße die Richtigkeit der Befunde. Daher zeigt die Lymphknotendiagnostik mit der Fragestellung "Tumormetastase" bessere Ergebnisse als die Diagnostik von Primärtumoren, bei denen sehr viel mehr Möglichkeiten der Antwort gegeben sind.

Auch in anderer Hinsicht unterscheidet sich die Fragestellung bei Primärtumoren und bei Dissektionsproben: bei der Untersuchung von Primärtumoren will man meist tumoröses Gewebe erfassen, um zu erfahren, ob die Veränderung benigne oder maligne ist. Bei Dissektionen wird man eher Proben zur Untersuchung schicken, um sich deren Tumorfreiheit zu versichern. Entsprechend diesen unterschiedlichen Gesichtspunkten kann die diagnostische und technische Sensitivität (positive predictive value bzw. Sensibilität) für die Schnellschnittbeurteilung des Primärtumors mehr aussagen, die diagnostische und technische Spezifität mehr für die Beurteilung von Dissektionsproben.

5.2.1. Technische Sensitivität (Sensibilität)

Primärtumoroperation und Dissektion von
Hoden- und Nierentumoren

Vorhandenes Tumor- bzw. Metastasengewebe wurde in 82%
(Lymphknoten Niere) bis 93% (Hoden-Primärtumor) der
Fälle im Schnellschnitt erkannt.

Bei falsch negativen Diagnosen wurden folgende Befunde
abgegeben:

Tab. 12

Falsch negative Diagnosen am Primärtumor	
<u>Hodentumoren (Primärtumor):</u>	
<u>Schnellschnitt:</u>	<u>Paraffinschnitt:</u>
"granulomatöse Entzündung"	Seminom
"Entzündung"	neben Entzündung juveniles Rhabdomyosarkom des Ductus deferens
"Nekrose"	Nekrose mit Seminom
<u>Nierentumoren (Primärtumor):</u>	
<u>Schnellschnitt:</u>	<u>Paraffinschnitt:</u>
"tumorfrei"	stellenweise maligne entar- tetes Nierenadenom
"tumorfrei"/"unauffällig"	hypernephroides Karzinom (2x)
"Fibrose und Entzündung"	fibröses Gewebe, in der Tiefe an umschriebener Stelle hy- pernephroides Karzinom

Die Ursache für Fehldiagnosen bei Lymphknoten waren Mikrometastasen (Durchmesser $< 2\text{mm}$), die im Schnellschnittpräparat nicht enthalten waren oder nicht entdeckt wurden, und tumoröse Formationen in den Randsinus.

5.2.2. Diagnostische Spezifität (negative predictive value)

Die diagnostische Spezifität erreicht bei der Untersuchung von Dissektionsproben, wo sie von Bedeutung ist, sehr gute Werte (98,6% bei Hodentumordissektion, 98% bei Nierentumordissektion). Auf die diagnostische Spezifität, d.h. die Zuverlässigkeit der Diagnose "tumorfrei", kommt es besonders bei Dissektionen an.

Die diagnostische Spezifität bei der Schnellschnittuntersuchung von Hoden-Primärtumoren erscheint relativ niedrig (56%). Auch die von Nierentumoren bleibt hinter den hohen Werten der Lymphknotenuntersuchungen zurück. Das kommt daher, daß mit der diagnostischen Spezifität in erster Linie diejenigen Patienten erfaßt werden, deren Befund richtig negativ war, d.h. deren Biopsiepräparat frei von Tumor war. Das trifft aber nun vor allem für Nicht-Tumorpatienten zu. Diese sind jedoch nicht in unserem hier untersuchten Kollektiv enthalten, so daß dadurch die Werte der diagnostischen Spezifität nach unten hin verfälscht werden.

Die diagnostische Spezifität des Primärtumors, errechnet aus einem Kollektiv von Tumorpatienten, muß somit in ihrer Aussagekraft relativiert werden.

5.2.3. Technische Spezifität (Spezifität)

Bei Hoden-Primärtumoren, Nieren-Primärtumoren und -Dissektionen wurde im Falle der Tumorfreiheit nie ein unklarer oder falsch positiver Befund abgegeben (Technische Spezifität=100%).

Bei den Hoden-Dissektionen gehen 2 unklare Befunde in die Berechnung ein.

5.2.4. Diagnostische Sensitivität (positive predictive value)

Der positive predictive value sollte möglichst hoch sein, damit sich der Operateur auf die Diagnose "Tumor" verlassen kann und eventuell unnötige Organentfernung mit nicht-rückgängig-zu-machendem Schaden vermieden werden kann.

"The pathologist should be conservative and tend to err on the side of a benign diagnosis." (Saltzstein und Nahum, 1973). "The surgeon must have a complete confidence in his pathologist, know that he is conservative, always conscious of the patient's welfare, and be certain in his mind that if the pathologist says it is cancer, it will prove to be so in almost 100 percent of the instances..." (Ackerman und Rosai, 1971).

Die Diagnose "Tumor" bzw. "Metastase" war in allen Fällen der hier untersuchten Tumoren absolut verlässlich (100%). Falsch positive Diagnosen kamen nicht vor. Es wurde keine Operation unter Schnellschnittkontrolle durchgeführt, die nicht sachlich begründet und notwendig war.

Dieses Ergebnis wird dem Grundsatz voll gerecht, "nur bei absoluter Sicherheit die Diagnose eines malignen Tumors zu stellen, bei auch nur geringstem Zweifel aber

bis zur Anfertigung von Paraffinschnitten zuzuwarten." (Hermanek und Bünte, 1972)

5.2.5. Zusammenfassende Wertung

Die dargelegte Leistungsfähigkeit der Schnellschnittuntersuchung zeigt, daß diese morphologische Methode im Zweifelsfall für die Diagnostik von Tumoren mit Erfolg eingesetzt werden kann. Auch für die Steuerung der Lymphchirurgie im Rahmen der Tumorbehandlung hat sie einen wichtigen Beitrag zu leisten.

Die hohe Zuverlässigkeit der Schnellschnittuntersuchung in den Händen eines erfahrenen Pathologen sollte Anlaß sein, sie im Sinne einer "histologie- und stadiengerechten Therapie" (Hermanek und Gall, 1979) noch häufiger zu nutzen.

6. Zusammenfassung

1. Das Schnellschnittverfahren ermöglicht auf Grund seines geringen Zeitaufwandes eine intraoperative Gewebsuntersuchung. Eine Schnellschnittuntersuchung dauert an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen durchschnittlich 2 1/2 Minuten.
Was den Schnellschnitt im wesentlichen vom Paraffinschnitt unterscheidet, ist die weitaus geringere Artefaktbildung und die unterschiedliche Färbung.
2. Es wurden von den 250 Hodentumorph Patienten und 439 Nierenparenchymkarzinompatienten, die im Zeitraum vom 8.5.1969 bis 31.12.1980 in der Erlanger Urologischen Universitätsklinik operiert wurden, diejenigen herausgesucht, bei denen eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung stattgefunden hatte. Es handelte sich um 162 (66%) bzw. 169 (38%) Patienten mit Schnellschnittuntersuchung.
3. Bei 70 im Schnellschnitt untersuchten Patienten mit Hodentumor waren die Schnellschnittbefunde zu 93% richtig, zu 6% unklar und zu 1% falsch (falsch negativ) diagnostiziert. 53 Gewebeproben der Niere ergaben in 85% richtige, 7,5% unklare und 7,5% falsche (falsch negative) Schnellschnittbefunde (patientenbezogene Ergebnisse). In 13 bzw. 12% der Fälle kamen zwei Biopsien zur Untersuchung.
4. Dissektionsrandproben und Lymphknoten wurden bei den Hodentumorph Patienten in 98,4% (n=1014), bei den Nierentumorph Patienten in 98% (n=286) richtig diagnostiziert. Falsch negative Befunde gab es in 1,3% bzw. 2%.
5. Bei Hodentumor-Dissektionen zeigte die Leistungsfähigkeit der Schnellschnittuntersuchung Abhängigkeit vom Durchmesser der Metastase. Metastasen zwischen 2 und 10 mm Durchmesser waren am häufigsten und wurden in 85 % richtig beurteilt, größere Metastasen in 100%.

6. Die diagnostische Sensitivität (=positive predicitive value) betrug sowohl bei den Primärtumoren als auch bei den Dissektionen 100%, d.h. falsch positive Befunde kamen nie vor!
7. Mit einer leistungsfähigen Schnellschnittuntersuchung ist bei klinisch unsicherer Diagnose ein Tumor durch intraoperative Biopsie zu sichern, die Ausdehnung des Dissektionsgebietes läßt sich durch die Untersuchung von Randproben optimieren. Insbesondere bei der Dissektion von Hodentumorpatienten ist dies für die Frage der modifiziert bilateralen Dissektion von Bedeutung.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Ackerman, L.V., Rosai, J.:
The pathology of tumors. Part III. Frozen section;
gross and microscopic examination, ancillary studies.
CA-A 21, 270-281 (1971)

- (2) Altwein, J.E.:
Urologie.
Enke, Stuttgart 1979

- (3) Bartels, H., Möller, G.U.:
Komplikationen nach retroperitonealer Lymphknoten-
ausräumung bei malignen Hodenteratomen.
Urologe A 13, 75-79 (1974)

- (4) Catalona, W.J., Stein, A.J.:
Accuracy of frozen section detection of lymph node
metastases in prostatic carcinoma.
J. Urol. 127, 460-461 (1982)

- (5) Chiappa, S., Uslenghi, C., Bonadonna, G., Marano, P.,
Ravasi, G.:
Combined testicular and foot lymphangiography in
testicular carcinomas.
Surg. Gynec. Obstet. 123, 10-14 (1966)

- (6) Dehner, L.P., Rosai, J.:
Frozen section examination in surgical pathology.
Minn. med. 60, 83-94 (1977)

- (7) Dixon, F.J., Moore, R.A.:
Tumors of the male sex organs.
Atlas of tumor pathology, Sect. VIII, fasc. 31b, 32.
Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1952

- (8) Dykhuizen, R.F., George, F.W., Kurohara, S.,
Rotner, M., Sargent, Ch.R., Varney, J.K.:
The use of cobalt 60 telecurietherapy or x-ray
therapy with and without lymphadenektomy in the
treatment of testis germinal tumors.
J. Urol. 100, 321-328 (1968)

- (9) Fiedler, U., Rost, A., Gross, U.M.:
Tumoren des Nebenhodens.
Urologe A 16, 103-106 (1977)

- (10) Fowler, J.E., Torgerson, L., McLeod, D.G.,
Stutzman, R.E.:
Radical prostatectomy with pelvic lymphadenectomy:
observations on the accuracy of staging with lymph
node frozen sections.
J. Urol. 126, 618-619 (1981)

- (11) Fox, M.:
Renal carcinoma in a living kidney graft donor.
Transplantation 15, 523-525 (1973)

- (12) Garvin, D.D., Gehring, G.G., Ball, T.P.:
Calcified solitary renal cyst in childhood.
J. Urol. 116, 644-645 (1976)

- (13) Gattegno, B., Catala, M., Tenailon, M., Mignard, J.-P.
Coloby, P., Meyrier, A., Thibault, Ph.:
Traitement conservateur de l'angiomyolipome isolé
du rein.
J. Urol. (Paris) 87, 87-91 (1981)

- (14) Gittes, R.F.:
"Bench" surgery of the kidney in renal carcinoma.
Br. J. Urol. 53, 76 (1981)

- (15) Hermanek, P.:
Testicular cancer, histologic classification
and staging, topography of lymph node metastases.
In: Grundmann, E., Vahlensieck, W. (Eds.):
Tumors of the male genital system. Recent results
in cancer research, vol. 60, Springer, Berlin,
Heidelberg, New York 1977
- (16) Hermanek, P.:
Voraussetzungen einer modifizierten Lymphadenektomie
beim Hodentumor.
Vortrag Hodentumor-Symposion Bad Neuenahr 6./7.2.1981a
- (17) Hermanek, P.:
Frozen section diagnosis in tumors of the testis.
Path. Res. Pract. 173, 54-65 (1981b)
- (18) Hermanek, P., Bünte, H.:
Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung.
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1972
- (19) Hermanek, P., Gall, F.P.:
Grundlagen der klinischen Onkologie.
G. Witzstrock, Baden-Baden, Köln, New York 1979
- (20) Hermanek, P., Sigel, A.:
Necessary extent of lymph node dissection in testicular tumours.
Eur. Urol. 8, 135-144 (1982)
- (21) Hermanek, P., Sigel, A., Chlephas, S.:
Topographie der lymphogenen Metastasierung des
Hodentumors (Nicht-Seminom).
Verhdlg. Dtsch. Ges. Urol. 30, 71-72 (1978)

- (22) Holaday, W.J., Assor, D.:
Ten thousand consecutive frozen sections.
Am. J. Clin. Pathol. 61, 769-777 (1974)
- (23) Hollabaugh, R.S., Cheek, R.C., Sellers, K.D.:
A surgical approach to bilateral hypernephroma using
"benchwork" excision and autotransplantation.
Am. Surg. 42, 411-415 (1976)
- (24) Holtl, W., Hruby, W., Erben, W.D.:
Problematik der Diagnostik und Therapie gefäßarmer
maligner Nierentumoren.
Urologe A 18, 13-18 (1979)
- (25) Jardin, A., Richard, F., Le Duc, A., Chatelain, C.,
Le Guillou, M., Fourcade, R., Camey, M., Küss, R.:
Diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma
(based on 15 cases).
Eur. Urol. 6, 69-82 (1980)
- (26) Johnson, D.E.:
Retroperitoneal lymphadenectomy: indications, com-
plications and expectations.
In: Grundmann, E., Vahlensieck, W. (Eds.): Tumors
of the male genital system. Recent results in
cancer research, vol. 60, Springer, Berlin, Heidel-
berg, New York (1977)
- (27) Kuhn, F.-P., Altwein, J.E.:
Nierenadenome: Dignität, Klinik und Therapie.
Urol. int. 35, 258-270 (1980)
- (28) Laidlaw, C., Jackson, A.G., Pressior, R., Jones, G.W.:
Gonadal stromal tumor in black male.
Urology 12, 356-358 (1978)

- (29) Leadbetter, W.F.:
Treatment of testis tumors based on their pathological
behavior.
J. Amer. med. Ass. 151, 275-280 (1953)
- (30) Leistenschneider, W., Nagel, R., Pfannkuch, F.:
Diagnostische und therapeutische Probleme bei Nieren-
adenomen.
Urologe A 18, 143-147 (1979)
- (31) Lerman, R.I., Pitcock, J.A.:
Frozen section experience in 3249 specimens.
Surg. Gynec. Obstet. 135, 930-932 (1972)
- (32) Lessells, A.M., Simpson, J.G.:
A retrospective analysis of the accuracy of
immediate frozen section diagnosis in surgical
pathology.
Br. J. Surg. 63, 327-329 (1976)
- (33) Lewis, L.G.:
Testis tumors.
J. Urol. 59, 763-772 (1948)
- (34) Maier, J.G., Buskirk, K.E. van, Sulak, M.H.,
Perry, R.H., Schamber, E.T.:
An evaluation of lymphadenectomy in the treatment
of malignant testicular germ cell neoplasms.
J. Urol. 101, 356-359 (1969)
- (35) Mayor, G.:
Die radikale Ausräumung des retroperitonealen
Lymphsystems beim Hodenkarzinom.
Verhdlg. Dtsch. Ges. Urol. 21, 256-259 (1966)

- (36) Mayor, G., Zingg, E.J.:
Urologische Operationen.
Thieme, Stuttgart (1973)
- (37) Nagel, R., Hauge, A.:
Retroperitoneale Lymphknotenausräumung bei teratoiden und embryonalen Hodentumoren.
Act. Urol. 1, 9-12 (1970)
- (38) Nakazawa, H., Rosen, P., Lane, N., Lattes, R.:
Frozen section experience in 3000 cases.
Am. J. Clin. Pathol. 49, 41-51 (1968)
- (39) Omar, S., Eissa, S., El-Said, A., Mebed, H.,
El-Badawi, S.:
Testicular tumors in undescended testes.
Arch. Androl. 3, 61-65 (1979)
- (40) Pfannkuch, F., Leistenschneider, W., Nagel, R.:
Problems of assessment in the surgery of renal adenomas.
J. Urol. 125, 95-98 (1981)
- (41) Ray, B., Hajdu, St.I., Whitmore, W.F. jr.:
Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors.
Cancer 33, 340-348 (1974)
- (42) Saltzstein, S.L., Mc Laughlin, A.P.:
Clinicopathologic features of unsuspected regional lymph node metastases in prostatic adenocarcinoma.
Cancer 40, 1212-1221 (1977)
- (43) Saltzstein, S.L., Nahum, A.M.:
Frozen section diagnosis: accuracy and errors; uses and abuses.
Laryngoscope 83, 1128-1143 (1973)

- (44) Sigel, A., Chlepas, S., Herrlinger, A.:
Methodik, Technik und Ergebnisse der transperitoneal,
zirkulär en-bloc ausgeführten retroperitonealen
Lymphdissektion.
Verhdlg. Dtsch. Ges. Urol. 30, 77-82 (1978)
- (45) Sigel, A., Hermanek, P., Chlepas, S.:
Lymphchirurgie des Hodentumors.
Chirurg 44, 494-501 (1973)
- (46) Sigel, A., Chlepas, S., Hermanek, P., Herrlinger, A.:
Stagnation in der Therapie der Nierentumoren - Chancen
einer Besserung.
In: Rattenhuber, U., Wieland, W. (Hrsg.): Diagnostik
und Therapie des Nierenkarzinoms. Klinische und
experimentelle Urologie, Band 2. Zuckschwerdt,
München 1981, 109-129
- (47) Sinagowitz, E., Sommerkamp, H.:
Ergebnisse diagnostischer Hodenfreilegungen.
Helv. Chir. Acta 45, 371-372 (1978)
- (48) Skinner, D.G., Leadbetter, W.F.:
The surgical management of testis tumors.
J. Urol. 106, 84-93 (1971)
- (49) Staubitz, W.J.:
Surgical treatment of non-seminomatous germinal
testes tumors.
In: Grundmann, E., Vahlensieck, W. (Eds.): Tumors
of the male genital system. Recent results in cancer
research, vol. 60, Springer, Berlin, Heidelberg,
New York 1977
- (50) Staubitz, W.J., Kendall, M., Early, K.S., Magoss, I.V.,
Murphy, G.P.:
Surgical treatment of non-seminomatous germinal
testes tumors.
Cancer 32, 1206-1212 (1973)

- (51) Staubitz, W.J., Magoss, J.V., Grace, J.T., Schenk, W.J.:
Surgical management of testis tumors.
J. Urol. 101, 350-355 (1969)

- (52) Tabbara, W.S., Aftimos, G.P.:
L'angiomyolipome du rein.
Ann. Anat. Pathol. 23, 53-61 (1978)

- (53) Vecchio, T.J.:
Predictive value of a single diagnostic test in
unselected populations.
New Engl. J. Med. 274, 1171-1176 (1966)

- (54) Voss, T., Hermanek, P., Chlepas, S., Fischer, M.:
Clinical pathology and treatment of upper urinary
tract. Klinische Pathologie und Therapie der
Urotheltumoren des Nierenhohlsystems und Harnleiters.
Urologe A 16, 93-98 (1977)

- (55) Walczak, M., Albrecht, K.F.:
Störungen der Ejakulation nach retroperitonealer
Ausräumung der Lymphknoten beim bösartigen Hodentumor.
Verhdlg. Dtsch. Ges. Urol. 30, 139-142 (1978)

- (56) Walsh, P.C., Kaufmann, J.J., Coulson, W.F.,
Goodwin, W.E.:
Retroperitoneal lymphadenectomy for testicular
tumors.
J. Amer. med. Ass. 217, 309-312 (1971)

- (57) Weissbach, L., Lange, C.E., Rodermund, O.E.,
Zwicker, H., Groppa, A., Pothmann, W.:
Fertilitätsstörungen bei behandelten Hodentumor-
patienten.
Urologe A 13, 80-85 (1974)

- (58) Werner, M., Brocks, S.H., Wette, R.:
Strategy for cost-effecting laboratory testing.
Human Pathology 4,17-30 (1973)
- (59) Whitelaw, G.P., Smithwick, R.H.:
Some secondary effects of sympathectomy.
New Eng. J. Med. 245, 121 (1951)

Herrn Prof. Dr. P. Hermanek danke ich für die Überlassung des Themas sowie die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. F.P. Gall für die Übernahme des Korreferates.

Gedankt sei auch Frau Dr. A. Altendorf für die gute Beratung und Betreuung.

LEBENS LAUF

Am 12. März 1957 wurde ich, Verena Schubert, als zweites von drei Kindern des Bundesbahnoberrates Heinrich Schubert und seiner Ehefrau Edith Schubert, geb. Pössl, in Würzburg geboren.

Meine Volksschulzeit absolvierte ich von 1963-67 an der Gerhart-Hauptmann-Schule in Nürnberg. Im Anschluß daran besuchte ich das Neue Gymnasium (humanistischer Zweig) in Nürnberg, wo ich 1976 das Abitur ablegte.

Mit Beginn meines Studiums im Oktober 1976 wurde ich Stipendiatin der Bayerischen Begabtenförderung. Im Wintersemester 1976/77 studierte ich an der Universität Erlangen - Nürnberg Altphilologie und Anglistik. Zum Sommersemester 1977 begann ich das Medizinstudium. 1979 legte ich das Physikum ab und wurde Stipendiatin der Studienstiftung Cusanuswerk. 1980 bestand ich den ersten, 1982 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung. 1983 beendete ich mein Studium mit dem dritten Teil der ärztlichen Prüfung.

